

Université
de Toulouse

THÈSE

En vue de l'obtention du

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

Délivré par :

Université Toulouse 3 Paul Sabatier (UT3 Paul Sabatier)

Cotutelle internationale avec :

Présentée et soutenue par :
Candie COHEN

Le 24 Octobre 2013

Titre :

Rôle du Noyau Subthalamique dans les Processus Motivationnels et la
Dépendance à la Cocaïne.

ED CLESCO : Neurosciences, comportement et cognition

Unité de recherche :

Institut des Neurosciences de la Timone

Directeur(s) de Thèse :

Christelle Baunez DR CNRS

Michèle Fabre-Thorpe DR CNRS

Rapporteurs :

Dr Léon Tremblay, DR CNRS,

Dr Martine Cador, DR CNRS

Dr Bruno Poucet, DR CNRS

Autre(s) membre(s) du jury :

Pr. Luc Mallet (PUPH - Hôpital Salpêtrière)

Pr. Bernard Francès (Pr, Université Toulouse 3)

Table des matières

Chapitre 1 : Les ganglions de la base

1. Fonctionnement théorique des ganglions de la base.....	p.11
1.1. Les voies directes, indirectes et hyperdirectes.....	p.11
1.2. Les voies striato-nigro-striatales.....	p.14
1.3. Le complexe pallido-subthalamique.....	p. 15
1.4. Un "réseau indirect" plutôt qu'une voie indirecte.....	p. 15
2. Organisation anatomo-fonctionnelle des ganglions de la base : les 5 circuits majeurs.....	p. 16
3. Hypothèses sur le rôle des ganglions de la base.....	p. 17
4. Conclusion.....	p. 18

Chapitre 2 : Motivation et récompense

1. La motivation : définition.....	p. 28
2. Tester la motivation.....	p. 34
3. Le circuit de la récompense.....	p. 36
3.1. Le système dopaminergique.....	p. 37
3.2. Les composants du circuit limbique.....	p. 41
4. Conclusion.....	p. 52

Chapitre 3 : Le noyau subthalamique

1. Description anatomique et cytologique.....	p. 54
2. Hodologie du NST.....	p. 56
2.1. Les afférences.....	p. 57
2.1.1. Les afférences pallido-subthalamiques.....	p. 57
2.1.2. Les afférences cortico-subthalamiques.....	p. 60
2.1.3. Afférences thalamo-subthalamiques.....	p. 64
2.1.4. Afférences dopaminergiques.....	p. 66
2.1.5. Afférences pédonculo-subthalamiques.....	p. 68
2.1.6. Afférences sérotoninergiques.....	p. 69
2.1.7. Autres afférences.....	p. 70
2.2. Les efférences.....	p. 71

2.2.1. Efférences subthalamo-nigrales.....	p. 72
2.2.2. Efférences subthalamo-pallidales.....	p. 73
2.2.3. Efférences subthalamo-striatales.....	p. 77
2.2.4. Efférences subthalamo-corticales.....	p. 77
2.2.5. Autres efférences.....	p. 77
3. Aspects fonctionnels du NST.....	p. 80
3.1. Au niveau des fonctions motrices.....	p. 80
3.2. Au niveau des fonctions oculomotrices.....	p. 86
3.3. Au niveau des fonctions cognitives.....	p. 87
3.3.1. NST et attention.....	p. 88
3.3.2. NST et sélection de l'action.....	p. 89
3.3.3. NST et impulsivité.....	p. 90
3.3.4. Autres aspects.....	p. 91
3.4. Au niveau des fonctions motivationnelles.....	p. 92
4. Conclusion.....	p. 96

Chapitre 4 : La maladie de Parkinson

1. Généralités sur la maladie de Parkinson.....	p. 99
2. Le NST pour cible du traitement de la maladie de Parkinson.....	p. 109
3. Les modèles animaux de la maladie de Parkinson.....	p. 114
4. Preuve de l'implication physiopathologique des ganglions de la base dans la maladie de Parkinson.....	p. 126
5. Comment marche la stimulation cérébrale profonde ?.....	p. 131
5.1. Principes électrophysiologiques de la stimulation cérébrale profonde.....	p. 132
5.2. Hypothèses d'action de la SHF du noyau subthalamique.....	p. 134
5.2.1. Effets de la SHF du NST sur la structure propre.....	p. 134
5.2.2. Effet de la SHF du NST sur les structures afférentes et efférentes.....	p. 136
5.2.3. Effet de la lésion et de la SHF du NST dans les modèles animaux de la maladie de Parkinson.....	p. 139

Chapitre 5 : La dépendance à la cocaïne

1. Généralités sur la dépendance.....	p. 142
1.1. Epidémiologie.....	p. 142

1.2. Sémiologie.....	p. 143
1.3. Action physiologique de la cocaïne.....	p. 146
1.3.1. Pharmacodynamique et pharmacocinétique.....	p. 147
1.3.2. Action synaptique de la cocaïne.....	p. 148
1.3.3. Corrélats en imagerie cérébrale.....	p. 149
2. Les modèles de la dépendance.....	p. 149
2.1. Définitions des concepts.....	p. 151
2.1.2. L'homéostasie et l'allostasie.....	p. 151
2.1.3. Le stress et l'anxiété.....	p. 152
2.2. La spirale de l'addiction.....	p. 158
2.3. Les modèles comportementaux.....	p. 160
3. L'escalade de prise de cocaïne.....	p. 166
3.1. Cadres théoriques.....	p. 167
3.2. Aspects comportementaux de l'escalade de prise de cocaïne.....	p. 168
3.3. Aspects neurobiologiques de l'escalade de prise de cocaïne.....	p. 170
3.3.1. Sur le système de récompense.....	p. 170
3.3.2. Sur les systèmes de stress.....	p. 175
3.3.3. Sur le système glutamatergique.....	p. 175
 <i>Chapitre 6 : Contribution expérimentale</i>	p. 178
1. Effet de la lésion du noyau subthalamique sur la motivation pour le sucrose en condition <i>ad libitum</i> .	
2. Effets de la SHF du NST sur la motivation pour la cocaïne et le sucrose dans un modèle de rats parkinsoniens	
3. Effets préventifs et curatifs de la lésion du NST sur l'escalade de prise de cocaïne, chez le rat	
4. Effet de la lésion du NST et de l'administration de cocaïne sur les comportements de types anxieux mesurés sur un labyrinthe en croix surélevé chez le rat	
 <i>Chapitre 7 : Discussion générale</i>	p. 156
 Table des figures	p. 267
 <i>Références bibliographiques</i>	p. 274

Remerciements

Je tiens à remercier, en premier lieu, Eléonore Duvelle pour son soutien à toute épreuve, sa vaillance, son sérieux et ses conseils si justes. Quel bonheur d'être ton amie !

Je tiens à remercier Michèle Fabre-Thorpe de s'être associée à ce projet et de m'avoir permis d'aboutir à la déposition de ce manuscrit.

Je remercie Christelle Baunez pour m'avoir permis de réaliser ces expériences si pertinentes, pour avoir obtenu les financements utiles à ce travail et pour sa rigueur qui m'a permis d'acquérir une méthode de travail scientifique.

Je remercie Bruno Poucet, pour son accueil chaleureux au sein du laboratoire de Neurosciences Cognitives (LNC).

Je tiens également à remercier Etienne Save pour sa confiance et pour m'avoir permis d'enseigner les neurosciences au grand public et aux élèves de classes préparatoires et secondaires.

Je tiens à remercier Guillaume Masson pour son accueil au sein de l'Institut de Neurosciences de la Timone (INT), ainsi que pour ses qualités diplomatiques. Je remercie également Christine Assaillante pour ses conseils judicieux.

Je tiens à remercier Serge Ahmed pour ses enseignements théoriques et pratiques sur le modèle d'accès prolongé en auto-administration de cocaïne. Egalement, je remercie Sébastien Lopez pour ses instructions et précisions concernant le modèle 6-OHDA. Je remercie J.-M. Brezun, C. Manrique, C. Mourre pour leur enseignement en histologie, immunohistochimie et radiomarquage, ainsi qu'en microscopie électronique. Je remercie Yann Pelloux, Sylvie Lardeux, Emmanuel Breysse, Anne-Hélène Clair, Catherine Mara, Dany Pallerressompoulle, Rémy Pernaud, Paul de Saint Blanquat, Roula Moussa ainsi que l'ensemble des stagiaires qui m'ont aidé à la réalisation des travaux expérimentaux.

Je remercie également Luciana de Stephanis pour son aide logistique mais surtout pour l'amitié qu'elle porte à l'ensemble du personnel du LNC. De plus, je tiens à remercier l'ensemble des équipes « ex-Ganglions de la Base » et « BAGAMORE » pour leur encouragement et nos discussions si pertinentes sur la motivation, la dépendance et l'anxiété, que ce soit dans le cadre scientifique ou dans un cadre plus personnel.

Je tiens également à remercier ma famille et mes ami(e)s pour leur courage de m'avoir fréquenté dans ces moments... Un grand merci pour votre soutien !

Je n'oublie surtout pas l'ensemble des rats que j'ai tenté de considérer comme des êtres vivants, pensants et aimants, avec respect, malgré les « misères » que je leur avais infligé. Ces moments avec eux étaient des plus agréables et je garde un souvenir ému de leur participation scientifique. Merci à vos vies.

Rôle du NST dans les processus motivationnels et la dépendance à la cocaïne

La stimulation haute fréquence (SHF) du noyau subthalamique (NST) est une technique chirurgicale prescrite pour le traitement des troubles moteurs dans la maladie de Parkinson et pour le traitement des troubles obsessionnels compulsifs. La SHF du NST permet d'améliorer l'akinésie, symptôme de la maladie de Parkinson, mais a des effets divers sur la motivation. Chez certains patients, la SHF du NST va entraîner une prise de poids. De plus, la SHF du NST réduit considérablement la dépendance des patients envers leur traitement dopaminergique. Enfin, chez l'animal non parkinsonien, la lésion ou la SHF du NST entraînent une augmentation de la motivation incitative pour une récompense sucrée et diminuent la motivation incitative pour la cocaïne.

Actuellement, il n'y a pas de consensus quant à l'implication du NST dans ces troubles et sa participation au niveau du fonctionnement « normal » des circuits cérébraux. Le NST est hyperactif dans la maladie de Parkinson et rend hyperactive la voie indirecte inhibitrice des ganglions de la base conduisant à une inhibition des commandes motrices. La SHF du NST permet de désactiver la structure et de diminuer l'akinésie des patients.

Nous observerons donc, dans un premier temps, le rôle des circuits des ganglions de la base et des circuits dopaminergiques dans le traitement des informations motrices et motivationnelles. En effet, le NST joue un rôle important dans la sélection de commandes motrices au niveau des ganglions de la base. Il pourrait également être intégré au circuit dopaminergique de la récompense du fait de sa connectivité aux structures qui composent ce circuit et de son rôle dans les aspects motivationnels du comportement.

Puis, après avoir décrit les pathologies pour lesquelles la SHF du NST présente un grand intérêt thérapeutique (la maladie de Parkinson et la dépendance à la cocaïne), nous exposerons les résultats des travaux réalisés au cours de ma thèse qui permettent de répondre aux questions suivantes : 1) Est-ce que les effets de la lésion du NST sur l'augmentation de la motivation pour le sucrose dépendent de l'état de satiété des animaux, 2) est-ce que les effets de la SHF du NST sur l'augmentation de la motivation pour le sucre et sur la diminution de la motivation pour la cocaïne dépendent de l'intégrité de l'innervation dopaminergique du striatum dorsal, 3) est-ce que, en condition d'accès prolongé, les effets de la lésion du NST observés sur la diminution de la motivation pour la cocaïne perdurent et induisent une diminution du comportement d'escalade observée dans de telles conditions, et 4) est-ce que les effets de la lésion du NST sur la motivation pour la cocaïne sont imputables à une modification des effets anxiolytiques/anxiogènes de la cocaïne ?

Nous exposerons pour terminer nos hypothèses sur le rôle du NST dans la motivation et la dépendance à la cocaïne.

Les ganglions de la base (GB) regroupent un ensemble de noyaux sous-corticaux (Albin *et al.*, 1989 ; Parent et Hazrati, 1995a ; Mink *et al.*, 1996). Cet ensemble comprend le striatum (cœur et coquille du noyau accumbens (Nacc), noyau caudé, putamen), le pallidum (segments externes et internes), le noyau subthalamique (NST), et est inclus dans les noyaux gris centraux qui comprennent la substance noire réticulée (SNr) et la substance noire compacte (SNc). Au sein des GB, la division interne du pallidum (GPi, aussi dénommé noyau entopédonculaire (EP) chez le rat) et la SNr sont considérées comme les structures de sortie des GB, puisqu'elles sont directement connectées au thalamus pour permettre d'inhiber les commandes motrices. A l'intérieur de cet ensemble, le NST joue un rôle dans cinq circuits majeurs qui se distinguent par leur topographie et leurs connexions. Ces boucles corticobasothalamo-corticales traitent des signaux en provenance simultanée de multiples aires corticales, des informations en provenance du mésencéphale et du tronc, voire des informations en provenance du système nerveux entérique. Le traitement au sein de ces boucles est réalisé à la fois de manière intégrée (« en entonnoir ») et parallèle, dans une dynamique temporelle adaptée aux changements de conditions endogènes et environnementales. Ce traitement permettrait à la fois l'intégration et la régulation des informations télencéphaliques, mésencéphaliques et viscérales pour permettre la sélection de comportements motivés dirigés par des buts (**figure (fig.) 1**).

Les ganglions de la base

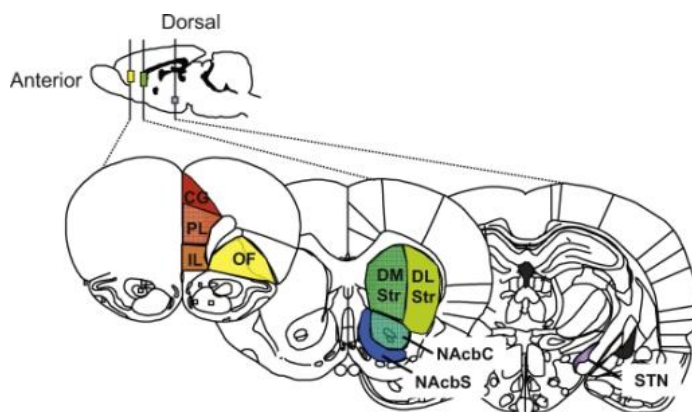


Figure 1. Sections schématisques du cerveau du rat montrant quelques régions du cortex et des ganglions de la base impliqués dans le contrôle de l'inhibition comportementale (d'après Eagle et Baunez, 2010)

CG: pre-genual cingulate cortex, PL: prelimbic cortex, IL: infralimbic cortex, OF: orbitofrontal cortex, DMStr: dorsomedial striatum, DLStr: dorsolateral striatum, NAcC: nucleus accumbens core, NAcS: nucleus accumbens shell, STN: subthalamic nucleus.

1. Fonctionnement théorique des ganglions de la base

1.1. Les voies directes, indirectes et hyperdirectes

L'organisation anatomo-fonctionnelle des ganglions de la base décrite par Albin *et al.*, (1989) s'appuie essentiellement sur l'organisation des boucles corticobasothalamocorticales. Ce modèle repose sur le principe que le striatum est la principale structure d'entrée des GB. En effet, il reçoit de nombreuses afférences excitatrices glutamatergiques corticales et les transmet aux structures de sortie (EP et SNr) via deux voies : la voie "directe" et la voie "indirecte" (Albin *et al.*, 1989 ; Alexander et Crutcher, 1990 ; Graybiel, 1990 ; Gerfen, 1992). La voie "directe" est constituée par l'innervation directe des structures de sortie par le striatum, tandis que la voie "indirecte" est composée d'une série de connexions : le striatum innerve le GP qui innerve le NST qui, à son tour, innerve les structures de sortie (**Fig. 2**). Ces deux voies sont issues de deux populations différentes de neurones épineux moyens striataux : des neurones de la voie directe qui expriment des récepteurs dopaminergiques de type D1 et des neurones de la voie indirecte qui expriment des récepteurs dopaminergiques de type D2 (Albin *et al.*, 1989 ; Alexander *et al.*, 1990 ; Graybiel, 2000b).

L'EP et la SNr innervent ensuite le thalamus ventro-médian (noyaux ventro-antérieur et ventro-latéral chez le primate), qui innerve le cortex. Les structures de sortie innervent également d'autres structures (Parent *et al.*, 1995a). En effet, l'EP et la SNr innervent le noyau pédonculopontin qui, lui même, innerve la formation réticulée du tronc cérébral, assurant ainsi un lien entre les ganglions de la base et la moelle épinière. De plus, l'EP innerve le noyau centromédian du thalamus et l'habenula. La SNr, quant à elle, innerve le colliculus supérieur (pour revue, voir Parent et Hazrati, 1995a).

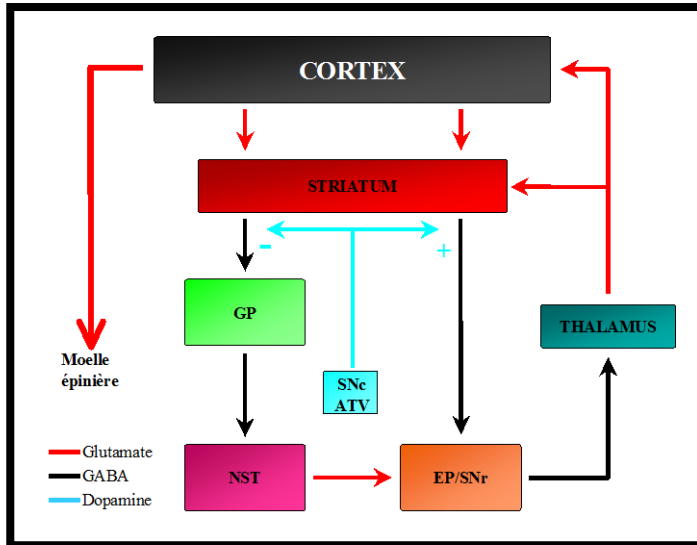


Figure 2. Représentation schématique de l'organisation anatomo-fonctionnelle des ganglions de la base (d'après Alexander *et al.*, 1989)

EP : noyau entopédunculaire ; GP : globus pallidus (GPe) ; SNr : substance noire pars reticulata ; SNc : substance noire pars compacta ; ATV : aire tegmentale ventrale ; NST : noyau subthalamique ; GABA : acide γ -amino-butyrique.

Les neurones striataux de la voie directe, sur lesquels sont localisés en majorité les récepteurs dopaminergiques de type D1 (Gerfen *et al.*, 1990 ; Gerfen *et al.*, 1995), expriment du GABA et co-expriment des peptides, la substance P et la dynorphine. Ces neurones exercent un effet inhibiteur sur les neurones des structures de sortie (EP et SNr). Les neurones des structures de sortie utilisent le GABA comme neurotransmetteur, leur activation va inhiber la voie thalamo-corticale glutamatergique excitatrice. Les neurones striataux de la voie indirecte, sur lesquels sont localisés en majorité les récepteurs dopaminergiques de type D2 (Gerfen *et al.*, 1990 ; Gerfen *et al.*, 1995), expriment du GABA et co-expriment un autre peptide, la Met-enkephaline. Ils inhibent le globus pallidus qui, étant GABAergique, exerce un contrôle inhibiteur sur le NST, ce qui conduit à une activation du NST. Cette activation du NST conduit à une activation de l'EP et de la SNr et donc à une inhibition de la voie thalamocorticale. Les voies directes et indirectes influencent donc de façon opposée les structures de sortie des GB (Alexander *et al.*, 1990 ; DeLong, 1990).

Cette différence d'influence de la dopamine sur ces deux voies permet d'expliquer l'activation opposée des voies directes et indirectes. En effet, la transmission au sein de ces deux voies est régulée par une afférence dopaminergique issue de la SNc (et de l'aire tegmentale ventrale (ATV) pour les régions limbiques) (Albin *et al.*, 1989 ;

Alexander *et al.*, 1990). La dopamine active les neurones de la voie directe via les récepteurs D1 et inhibe les neurones de la voie indirecte via les récepteurs D2 (Kebabian et Calne, 1979 ; Gerfen *et al.*, 1995). L'équilibre entre l'activation de la voie directe et de la voie indirecte permet de contrôler l'activité des noyaux de sortie (EP/SNpr.) qui assurent l'inhibition du thalamus. La levée de l'inhibition permet de faciliter l'exécution du mouvement alors que l'augmentation de l'inhibition conduit à inhiber le mouvement (Crossman *et al.*, 1987 ; Albin *et al.*, 1989 ; DeLong, 1990). Le fonctionnement des ganglions de la base nécessite selon ce schéma classique un équilibre d'activation entre les voies directes et indirectes. Des déséquilibres d'activation de ces voies entraîneraient, selon leur polarité, des troubles du mouvement (i. e. la maladie de Parkinson, la maladie de Huntington) (Albin *et al.*, 1989) (**Fig. 3**).

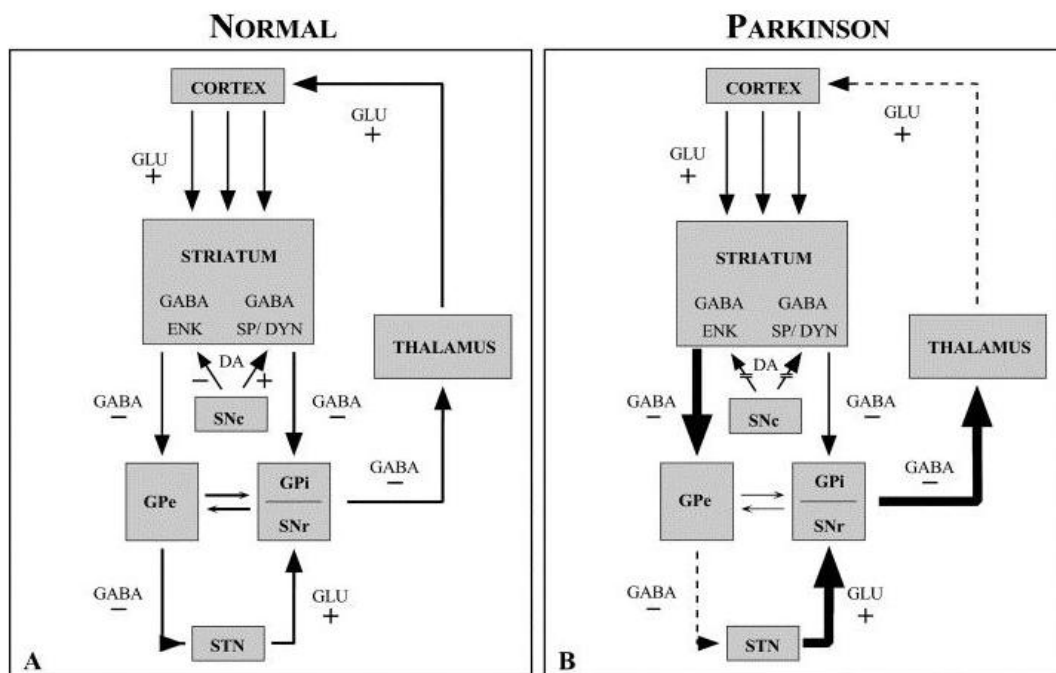


Figure 3 : Modèle courant des ganglions de la base (d'après DeLong, 1990).

Schéma de l'organisation fonctionnelle des ganglions de la base (a) en condition normale, (b) dans la maladie de Parkinson. Dans la condition pathologique, les coupures de flèches et les lignes pointillées représentent une hypoactivité de la voie tandis que les lignes élargies représentent une hyperactivité de la voie.

L'existence d'entrées corticales directes au niveau du NST montrent qu'il est également une structure d'entrée du réseau des GB, au même titre que le striatum. Le relai de ces informations vers les structures de sorties motrices (i. e. GPi/SNr.) via le NST constitue donc une troisième voie, dite "voie hyperdirecte" (Monakow *et al.*, 1978 ; Nambu *et al.*, 1996).

1.2. Les voies striato-nigro-striatales

Les neurones dopaminergiques innervent le striatum et sont innervés par lui. Ils sont organisés en deux parties : une partie dorsale composée de la SNc dorsale, de l'ATV et de l'aire rétro-rubrale, et une partie ventrale composée de la majorité de la SNc (Haber *et al.*, 1995; Haber *et al.*, 2000 ; Haber, 2003). Le striatum dorsolatéral reçoit la majorité de l'innervation dopaminergique alors que le striatum ventral reçoit moins d'entrées dopaminergiques. Au contraire le striatum ventral innerve la plus grande partie des neurones dopaminergiques alors que le striatum dorsal innerve une région plus limitée (Haber *et al.*, 2000 ; Haber 2003).

Chaque région striatale comprend une connexion réciproque avec les neurones dopaminergiques en boucle fermée et deux connexions non réciproques qui forment des boucles ouvertes (Haber *et al.*, 2000 ; Joel et Weiner, 2000 ; Haber, 2003) (**Fig. 4**). Dans les boucles ouvertes striato-nigro-striatales, un groupe donné de neurones dopaminergiques reçoit une innervation d'un groupe de neurones striataux qu'il n'innerve pas. De même, il innerve un groupe de neurones striataux qui ne l'innervent pas (Joel *et al.*, 2000 ; Haber, 2003).

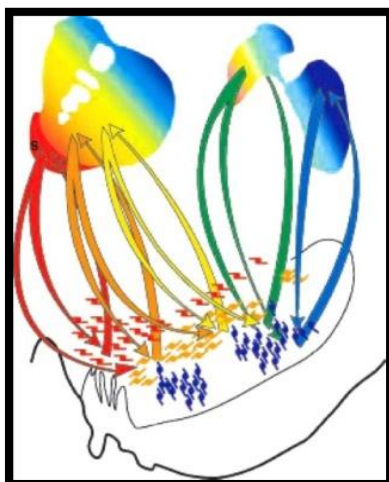


Figure 4. Organisation des projections striato-nigro-striatales (d'après Haber, 2003). Les projections issues de la coquille (« shell ») du Nacc (rouge) innervent l'ATV et la partie ventromédiane de la SNc. L'ATV innerve en retour le shell formant ainsi une boucle fermée. La SNc médiane innerve le cœur (« core ») (orange) formant la première partie de la spirale qui continue de proche en proche (jaune et vert), avec des projections du core vers des régions dorsales (bleue). Ainsi les régions ventrales du striatum peuvent influencer les régions dorsales.

1.3. Le complexe pallido-subthalamique

La projection pallido-subthalamique est considérée comme l'élément essentiel de la voie dite « indirecte » de traitement de l'information au niveau des GB. Cette voie dirige les informations striatales vers les structures de sortie des GB (GPi/SNr) *via* un relai au niveau du NST.

Les entrées provenant du GPe semblent épargner l'aire contenant les cellules du NST qui projettent sur les GPi/SNr. Ces découvertes remettent en cause l'existence d'une communication entre le striatum et les GPi/SNr *via* la voie GPe-NST. Il existe néanmoins la possibilité d'interactions intrinsèques qui impliqueraient à la fois les longues dendrites et/ou les collatérales d'axones récurrentes des neurones du NST. Celles-ci pourraient servir de lien entre les secteurs du GPe et des GPi/SNr au sein du NST (Parent et Hazrati, 1995b).

De plus, les dendrites des neurones du NST s'étalent sur de grandes régions, ce qui suggère que des informations provenant de différentes régions fonctionnelles du GP mais aussi du cortex pourraient converger à ce niveau (Parent et Hazrati, 1995b). Également, au niveau du complexe NST-GP, il existe des boucles fermées et des boucles ouvertes permettant l'intégration de l'information (Joel *et al.*, 2000).

1.4. Un "réseau indirect" plutôt qu'une voie indirecte

Les neurones du NST et du GP forment des contacts synaptiques convergents sur les neurones des structures de sortie des GB (Parent et Hazrati, 1995b ; Smith *et al.*, 1998). La convergence des neurones du NST et du GP au niveau des structures de sortie, de même que leur connexion réciproque, permettrait une régulation fine de l'activité des structures de sortie (pour revue, voir: Shink *et al.*, 1996 ; Smith *et al.*, 1998). De plus, les neurones du GP forment des synapses avec les parties proximales des neurones de l'EP et de la SNr, ce qui laisse penser que cette innervation pourrait avoir un rôle important (Shink *et al.*, 1996 ; Smith *et al.*, 1998). Ces neurones innervent également le striatum, au niveau des interneurons parvalbumine-positifs, ce qui permet au GP d'exercer un rétrocontrôle puissant sur les interneurons striataux (Kita et

Kitai, 1994 ; Bevan *et al.* 1998). 20% des axones du GP forment des synapses avec le cortex frontal, le NST, le noyau intralaminaire du thalamus, le noyau pédonculopontin (NPP) et le raphé dorsal (Parent et Hazrati, 1995b ; Hazrati et Parent, 1991 ; Hazrati *et al.*, 1990 ; Parent *et al.*, 1991). Le GP reçoit des afférences issues de l'EP (Fink-Jensen et Mikkelsen, 1991). Il pourrait également avoir un rôle intégrateur, puisque les afférences issues du striatum et du NST convergent à son niveau (Parent *et al.*, 1995b ; Smith *et al.*, 1998).

Classiquement, il est convenu que le GPe serait une structure liée intimement au NST (Parent et Hazrati, 1995b). Cependant, en se basant sur la réévaluation de l'organisation des projections efférentes du GPe, le GPe jouerait un rôle important dans le traitement de l'information corticale. Le type de calcul neural se produisant au niveau du GPe serait similaire à celui du GPi. Le GPe est capable d'exercer une inhibition pericellulaire GABAergique forte et direct sur les neurones des GPi/SNr qui pourrait annuler ou contrebalancer les influences GABAergiques et glutamatergiques, du striatum et du NST, respectivement (Parent et Hazrati, 1993).

2. Organisation anatomo-fonctionnelle des ganglions de la base : les 5 circuits majeurs

D'un point de vue anatomo-fonctionnel, les GB sont composés de circuits parallèles qui traitent différents types d'informations mais où toutefois ces informations peuvent interagir (pour revue, voir Parent et Hazrati, 1995a, b) (**Fig. 5**). Cinq circuits parallèles majeurs ont été mis en évidence au niveau des boucles corticobasothalamocorticales (Alexander *et al.*, 1986, 1990). Le *circuit cingulaire antérieur* part des aires corticales cingulaires antérieures, de l'hippocampe et de l'amygdale. Le *circuit moteur* part des aires corticales motrices, prémotrices et somatosensorielles et le *circuit oculomoteur* part des aires corticales préfrontales et pariétales postérieures. Le *circuit orbitofrontal*, part des aires corticales préfrontales et prémotrices et le *circuit préfrontal*

dorsolatéral part des aires corticales enthorinales, temporales et de l'hippocampe (Alexander et Crutcher, 1987).

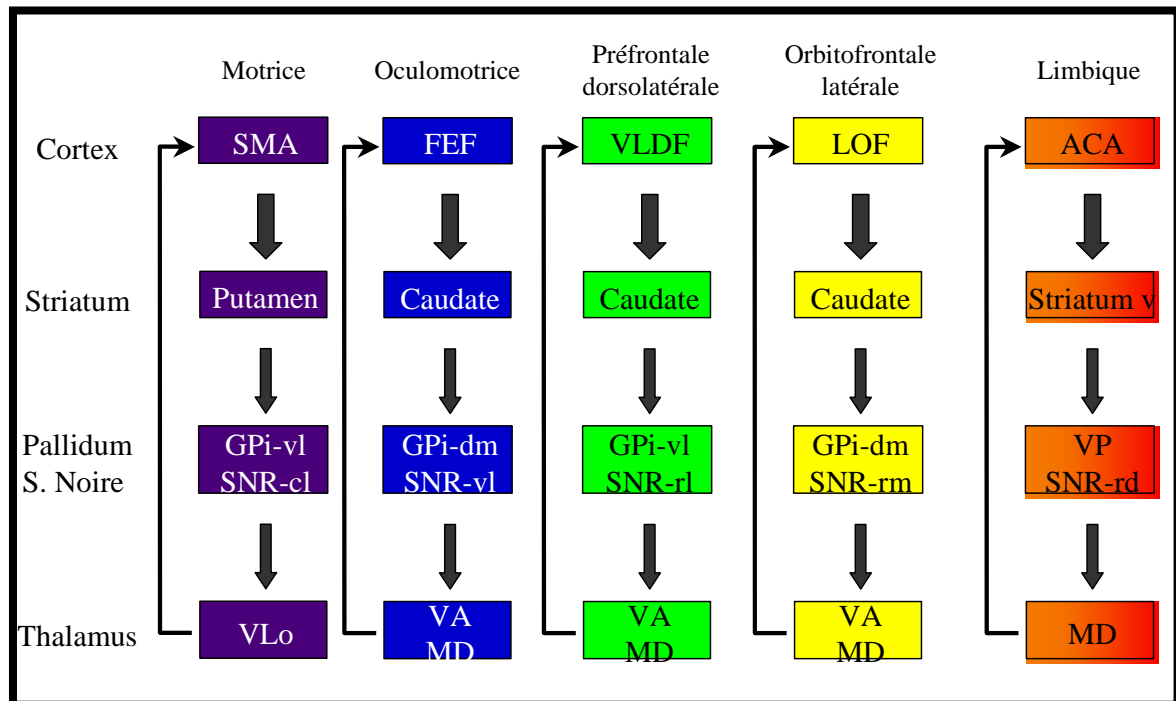


Figure 5. Modèle parallèle d'organisation anatomo-fonctionnelle des ganglions de la base, d'après Alexander *et al.*, 1986.

ACA : cortex cingulaire antérieur ; DLPF : cortex préfrontal dorsolatéral ; FEF : champ oculaire frontal ; LOF : cortex orbitofrontal latéral ; SMA : aire motrice supplémentaire ; GPi : globus pallidus interne ; VP : pallidum ventral ; SNr : substance noire *pars reticulata* ; VLo : noyau ventrolatéral oral du thalamus ; VA : noyau ventral antérieur du thalamus ; MD : noyau médiodorsal du thalamus ; v : ventral ; l : latéral ; c : caudal ; d : dorsal ; r : rostral ; m : médian.

Une part de la connectivité au sein des noyaux qui composent les GB se fait en fonction de ces circuits (Parent *et al.*, 2000).

Ainsi, dans le circuit orbitofrontal et dans le circuit préfrontal latéral, les aires corticales orbitofrontales latérales et préfrontales dorsolatérales se projettent au niveau de la tête dorsolatérale et de l'axe rostrocaudal du noyau caudé. Le message nerveux est ensuite dirigé vers la partie dorsomédiane de l'EP/GPi, la région rostrale de la SNr et la partie antérieure du GPe. Le Gpi et la SNr projettent ensuite leur axone vers le noyau ventral antérieur (VA) du thalamus pour un retour du message en direction des aires corticales respectives de chaque circuit

(i.e. orbitofrontales latérales et préfrontales dorsolatérales) (pour revue, voir Temel *et al.*, 2005). Également, le GPe projette ses axones sur le NST et l'EP/GPi. Le NST va projeter en retour ses axones en direction du GPe et de l'EP/GPi.

Dans le circuit limbique, les projections axonales issues de l'hippocampe, de l'amygdale et des cortex limbiques et paralimbiques atteignent le striatum ventral qui comprend le noyau accumbens, la partie ventromédiane du noyau caudé et du putamen et une portion du bulbe olfactif. Le striatum ventral va, quant à lui, projeter ses axones en direction du pallidum ventral (PV) ; les informations issues de ce noyau seront conduites vers le noyau médiodorsal (MD) du thalamus. Le thalamus transmettra ces informations vers les aires corticales cingulaires antérieures et orbitofrontales médianes. Dans ce circuit, le NST présente des connexions réciproques avec le PV.

Les circuits moteurs et oculomoteurs partent des neurones corticaux des aires motrices primaires, prémotrices, somatosensorielles et du champ oculaire frontal. Des connections respectant la somatotopie s'établissent au niveau du putamen qui projette ses axones au niveau des parties ventrolatérales et postérieures du GPe et du GPi et au niveau de la SNr. Les neurones du GPe se projettent également sur le NST qui envoie ses axones vers le GPi et la SNr. Les informations en provenance des GPi/SNr atteignent ensuite les noyaux ventrolatéraux (VL) et ventro-antérieurs (VA) du thalamus pour être transmises aux aires motrices.

Malgré la preuve de l'existence de cinq circuits anatomo-fonctionnels parallèles, l'information en provenance des différents cortex peut converger sur un même neurone au niveau du striatum. Cette configuration suggère que les informations en provenance des différents circuits pourraient converger au niveau des GB (Parent et Hazrati, 1995a). Un neurone du NST peut également être innervé par différents neurones du GP et par des neurones du GP et du PV. Et un même neurone pallidal peut innerver plusieurs neurones du NST (Bevan *et al.*, 1997; Smith *et al.*, 1998).

Par ailleurs, chaque structure présente des spécificités en termes d'arborisations axonales et d'activations interneuronales (i.e.

communication synaptique et hormonale étendue des interneurons du striatum sur l'ensemble du noyau (Havekes *et al.*, 2008)). Notons que des collatérales d'axones peuvent lier les différents territoires et permettre aux différents circuits d'interagir (Parent, 1998, 2000), comme par exemple entre les neurones striataux quelle que soit leur spécificité en termes d'expression des récepteurs dopaminergiques de type 1 ou 2 (Aizman *et al.*, 2000). Également, ces neurones peuvent projeter vers le GPe, la SNr ou les deux à la fois (Parent *et al.*, 2000). Certains neurones cortico-striataux envoient également des collatérales d'axones en direction du NST (Féger *et al.*, 1991a).

Le cheminement de l'information au niveau des GB s'opèrerait ainsi à la fois en parallèle au sein des boucles organisées par les sous-divisions anatomo-fonctionnelles corticobasothalamocorticales, mais aussi en entonnoir grâce à la convergence au sein des ganglions de la base d'informations issues du vaste réseau de collatérales d'axones (Parent *et al.*, 2000). Ainsi, les GB semblent, tel un labyrinthe, permettre aux messages nerveux de ralentir et de s'affiner. Nous allons approfondir notre compréhension du rôle du NST et des GB dans la partie suivante grâce aux théories qui portent sur le fonctionnement des GB.

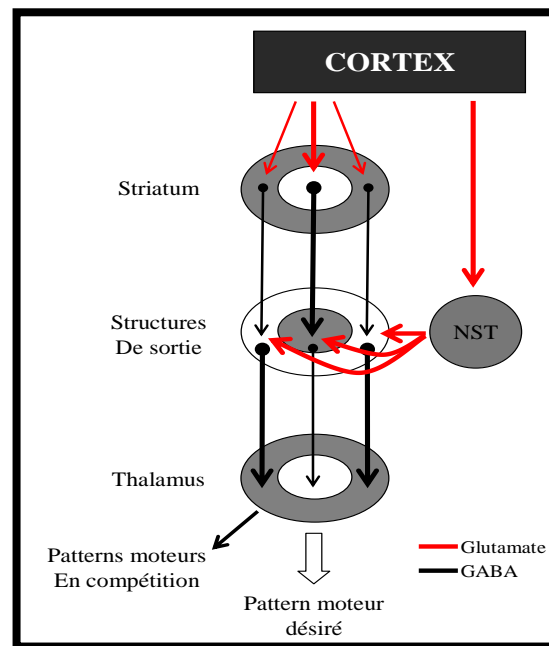
3. Hypothèses sur le rôle des ganglions de la base

Au cours des dernières années, de nouveaux modes d'organisation fonctionnelle des ganglions de la base ont été proposés (Levy *et al.*, 1997 ; Hirsch *et al.*, 2000 ; Obeso *et al.*, 2000). Parmi les évolutions majeures du schéma du fonctionnement des GB, le GP occupe une place plus centrale, et le NST est placé au même niveau fonctionnel que le striatum et devient une "structure d'entrée", capable d'intégrer directement les informations d'origine corticale (Bevan *et al.*, 1995b ; Mink, 1996 ; Smith *et al.*, 1998 ; Maurice *et al.*, 1999 ; Nambu *et al.*, 2000). Le circuit des GB est ainsi considéré comme un circuit à double entrée : une entrée "inhibitrice", le striatum, et une entrée "excitatrice", le NST (Levy *et al.*, 1997 ; Hirsch *et al.*, 2000 ; Obeso *et al.*, 2000).

Une hypothèse intéressante, initialement proposée par Penney et Young (1983) et reprise par Mink (1996) suggère que les GB jouent un rôle central dans la facilitation/suppression des programmes moteurs désirés/non désirés (Penney et Young, 1983 ; Mink, 1996 ; Nambu *et al.*, 2002 ; Nambu, 2007). Les GB, exerçant une inhibition tonique au niveau du thalamus, pourraient agir comme un frein à l'expression de certains comportements moteurs. Plus précisément, ce modèle est basé sur une activation en parallèle des deux voies d'entrée des ganglions de la base. Les entrées corticales pourraient envoyer des informations de nature excitatrice au niveau du striatum et du NST, qui auraient ainsi une action opposée sur les structures de sortie et sur le thalamus. Au niveau du striatum, les entrées corticales activeraient la voie directe, entraînant une "désinhibition" thalamocorticale et la sélection du mouvement désiré ; au niveau de la voie hyperdirecte, les entrées corticales activeraient le NST, entraînant ainsi une augmentation d'activité des structures de sortie, résultant en une suppression des programmes moteurs en compétition avec le programme souhaité, inhibant ainsi les mouvements indésirables.

L'originalité de l'hypothèse de Mink (1996) vient du fait que ce système serait organisé selon une topographie de type "**centre-périphérie**" ("center-surround"). Ainsi, tandis que le NST exercerait une action globalement inhibitrice des informations thalamocorticales (par une activation diffuse sur les structures de sortie en accord avec la topographie des projections subthalamo-entopédunculaires), les entrées corticales au niveau du striatum entraîneraient une inhibition focale des structures de sortie par l'intermédiaire de la voie directe, ce qui permettrait ainsi la sélection du programme moteur désiré, par contraste entre le centre et la périphérie du système, en accord avec l'activation focale des neurones épineux moyens GABAergiques (**Fig. 6**).

Figure 6. Sélection du mouvement par les voies directes et indirectes (d'après Mink, 1996).



L'incorporation du noyau subthalamique comme structure d'entrée des ganglions de la base a conduit Nambu et ses collaborateurs (2002) à développer le concept de voie "hyper-directe" cortico-subthalamo-structures de sortie. Leur modèle étend le modèle « centre-périphérie » de Mink. Dans ce nouveau modèle, la voie hyper-directe activerait de façon extensive les structures de sortie, inhibant ainsi tous les programmes moteurs, que ce soit le programme moteur sélectionné ou les programmes moteurs en compétition. Les structures de sortie seraient ensuite inhibées de façon focale par la voie directe, permettant ainsi la sélection du programme moteur désiré. Enfin, la voie indirecte permettrait de nouveau l'activation globale des structures de sortie mettant ainsi fin au mouvement (Nambu *et al.*, 2002).

D'après Boraud et ses collaborateurs (2002), l'innervation dopaminergique du striatum jouerait un rôle central dans l'inhibition focale des structures de sortie, supposée à l'origine de la sélection d'un programme moteur précis (Boraud *et al.*, 2002). Ces résultats suggèrent que la perte dopaminergique striatale empêcherait le processus de sélection de l'action par les ganglions de la base, et entraînerait ainsi l'apparition des symptômes moteurs caractéristiques de la maladie de Parkinson.

Afin d'expliquer comment la sélection d'une action appropriée s'effectue, Redgrave *et al.*, (1999) proposent que les GB, grâce à leur structure en boucles fonctionnelles, pourraient être un dispositif de résolution des conflits. Dans ce modèle, l'entrée la plus pertinente est sélectionnée sur la base du principe de « winner-take-all » au niveau des structures de sortie des GB, où l'inhibition focale permet la sélection de l'action gagnante (Mink *et al.*, 1996).

Une des propriétés importantes pour qu'un modèle de sélection de l'action fonctionne est la capacité de changement rapide de sélection, par exemple, si un animal est engagé dans une activité de prise de nourriture et qu'un stimulus léger indique l'approche d'un prédateur, l'animal doit pouvoir s'engager rapidement dans un comportement de fuite. Le corrélat de cette nécessité est d'interrompre immédiatement les sélections en cours, ce qui pourrait être le rôle du NST qui excite très rapidement et de façon diffuse les structures de sortie des GB (Mink, 1996 ; Smith *et al.*, 1998). D'autre part, la libération de dopamine dans le striatum pourrait faciliter ce changement de comportement. En effet, la dopamine permet une augmentation de la réceptivité des neurones striataux aux entrées afférentes (Schneider *et al.*, 1984). La grande variété d'informations contextuelles disponibles pour le striatum, qui peut permettre soit d'augmenter, soit de diminuer la saillance d'une commande entrante, jouerait également un rôle dans la sélection (Schultz *et al.*, 1995). Les informations relatives à la progression des actions sélectionnées (succès ou échec) et/ou à leurs valeurs renforçantes seraient transmises aux GB pour assurer une conclusion appropriée à l'action et pour modifier de futures sélections sur la base de l'expérience.

Les stimuli les plus efficaces pour provoquer un changement de comportement sont les nouveaux événements, les renforcements primaires (nourriture et prédateurs par exemple) et les stimuli précédemment neutres qui ont été associés avec une récompense ou une punition. Les neurones dopaminergiques de la SNc et de l'ATV sont de bons candidats pour permettre ce changement de comportement. En effet, ils répondent avec des latences très faibles, d'abord aux récompenses puis au stimulus conditionné les prédisant. De plus, ils répondent également aux stimuli imprévus ou omis (Schultz *et al.*, 1997). Ainsi la

dopamine permettrait le changement de comportement en réponse à des stimuli saillants de l'environnement.

La division des GB en domaines limbique, associatif et moteur pourrait permettre une organisation hiérarchique aboutissant à la sélection de l'action appropriée. En effet, les régions limbiques du striatum reçoivent de nombreuses informations motivationnelles, leur permettant de décider de la direction générale de l'action. Le système motivationnel gagnant amorcerait alors la sélection des systèmes de commande de niveau intermédiaire capable de spécifier le schéma d'action approprié (manger, boire, fuir, ...). Cette sélection du schéma d'action serait effectuée par compétition au niveau des régions associatives, tandis que le choix final des schémas spécifiques d'activités musculaires s'effectuerait dans les régions motrices. Ces interactions entre les niveaux se font probablement de façon indirecte, par exemple au sein des boucles ouvertes (Joel et Weiner, 1994).

Le schéma d'organisation des ganglions de la base en voies directe, indirecte et hyperdirecte a permis la proposition d'un modèle dynamique qui tente de décrire les traitements de l'information effectués au cours des comportements dirigés vers un but (Franck, 2007). Les processus séquentiels de traitement de l'information au sein des boucles basothalamocorticales (**Fig. 7**) permettraient ainsi à une stratégie efficace d'être activée et à une stratégie inefficace d'être inhibée. Néanmoins, comme nous l'avons vu plus haut, ces boucles intégreraient, en plus des informations issues du cortex prémoteur et des informations dues aux propriétés des stimuli sur le système dopaminergique de récompense, des informations en provenance des cortex limbiques, paralimbiques, moteurs et associatifs, ce qui rend compte de la complexité du traitement et des limites du modèle.

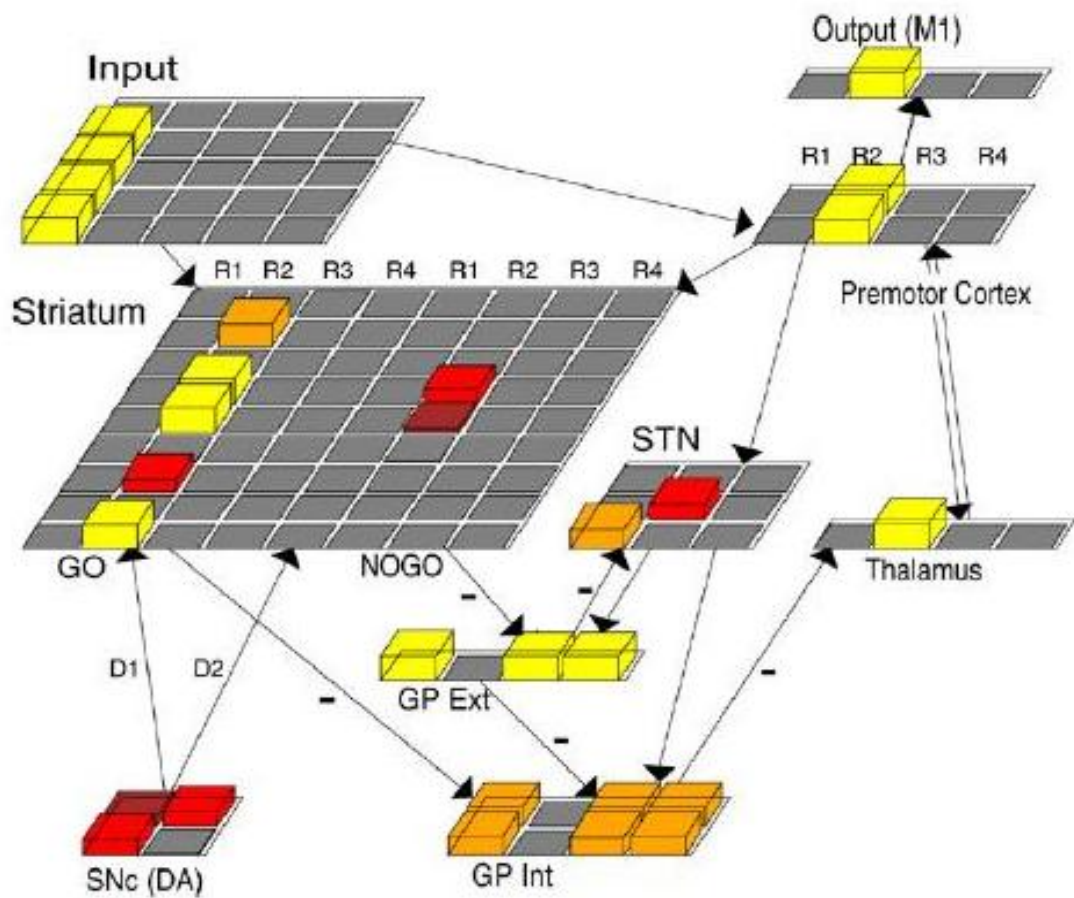


Figure 7. Modèle du réseau neural des boucles striatocorticales (d'après Franck, 2007).

Dans ce modèle, le noyau subthalamique (NST) est intégré pour comprendre l'apprentissage du sens (Go/NoGo des réponses) dans un modèle qui met en compétition 4 réponses (R1-R4). Les carrés représentent des unités et leur hauteur reflète l'activité neuronale. Dans ce modèle, le cortex prémoteur sélectionne une réponse en sortie *via* des projections directes originaires d'entrées sensorielles. Cette réponse est modulée par les projections des ganglions de la base vers le thalamus. Des unités « Go » sont représentées sur la partie gauche du striatum ; et des unités « NoGo » sont représentées sur sa droite permettant de séparer les réponses R1 et R2 sur chaque colonne. Un niveau tonique de dopamine part de la SNc et est associé à l'activation de récepteurs dopaminergiques de type 1 (excitateurs) et de type 2 (inhibiteurs). Dans la situation présentée sur ce schéma, les activations « Go » sont plus fortes que les activations « NoGo » pour R1. Ce ratio d'activation permet d'inhiber le GPi et de désinhiber le thalamus pour faciliter l'exécution de R1 et freiner l'exécution de R2 au niveau du cortex. Le NST est ici compris dans la voie « NoGo » (i. e. voie indirecte). Il est aussi compris dans la voie hyperdirecte dans laquelle il reçoit une projection excitatrice en provenance du cortex prémoteur. Ses fibres excitatrices projettent sur le GPi et le GPe, et le GPe inhibe en retour l'activité du NST.

Récemment, Cisek et Kalaska (2010) émettent l'hypothèse que la pensée s'élabore en schémas d'actions qui sont représentés à leurs différents niveaux limbiques, associatifs et moteurs. En effet, des aires corticales appartenant aux différentes divisions anatomo-fonctionnelles s'activent simultanément lors de pensées ou d'actions. De récentes hypothèses suggèrent que les GB pourraient jouer un rôle de synchronisateur ou de désynchronisateur de l'activité corticale afin d'activer des réseaux de neurones spécifiques pour un but donné. Tout d'abord, leur configuration anatomo-fonctionnelle est adéquate pour leur attribuer hypothétiquement un rôle dans la sélection de réponses motrices adaptées (Mink, 1996 ; Frank, 2007 ; Cisek et Kalaska, 2010). De plus, cette sélection pourrait être permise par le rôle coordinateur du striatum sur les réseaux de neurones impliqués dans la recherche d'un même but (communication orale de J. Paton, 2012).

Une conception actuelle, tente de prendre en compte les aspects dynamiques de l'activité des ganglions de la base et propose que les changements d'activité des ganglions de la base doivent être considérés à l'échelle du réseau. Selon cette hypothèse, la façon dont les neurones déchargent au sein du réseau (i.e. leur patron d'activité) pourrait avoir un impact fonctionnel plus important que leur simple niveau d'activité moyen. Cette hypothèse est soulignée par de nombreux faits, et notamment par le fait que les patrons de décharge et la synchronisation de ces activités génèrent des activités oscillatoires dans les ganglions de la base au cours de la maladie de Parkinson (Bevan *et al.*, 2002 ; Boraud *et al.*, 2002 ; Obeso *et al.*, 2006 ; Galvan et Wichmann, 2008).

De plus, la synchronisation des représentations des réponses dirigées vers un but dépend de la synchronisation des rythmes oscillatoires des réseaux impliqués. Dans ce cadre, il semble que les rythmes gamma favoriseraient le recrutement simultané d'oscillations cohérentes sur l'ensemble du manteau cortical. Cette génération d'activité oscillatoire gamma au niveau cortical permettrait d'activer un maximum d'éléments neuronaux pouvant préciser l'exécution de la commande motrice (pour revue, voir Jenkinson et Brown, 2012). Mais les circuits des ganglions de la base permettent également de stopper cette synchronisation pour permettre une réorganisation de ces

oscillations en vue d'élaborer un autre comportement, plus adapté lorsque les conditions d'incitations environnementales ou endogènes changent. Le complexe pallido-subthalamique est, dans ce cadre, un acteur de choix puisque les rythmes bêta sont générés à son niveau. La cohérence entre l'activité du NST et l'activité corticale s'effectuerait lorsque le NST présente des rythmes oscillatoires bêta (Kuhn *et al.*, 2005 ; Litvak *et al.*, 2011). La corrélation de cette activité à un arrêt volontaire des mouvements (Amirnovin *et al.*, 2004 ; Kuhn *et al.*, 2004 ; Jenkinson et Brown, 2011) suggère que le NST pourrait être une structure clé permettant la désynchronisation de l'activité corticale engagée dans une action dirigée vers un but.

4. Conclusion

Les ganglions de la base sont un ensemble de structures ayant des relations complexes entre elles et avec d'autres structures. Les ganglions de la base participeraient au traitement d'informations corticales limbiques, associatives et motrices pour procéder à la sélection des stratégies à exécuter. Le noyau subthalamique, qui a été pendant longtemps considéré comme une simple structure-relais, est dorénavant considéré comme une structure d'entrée des GB ayant un rôle important à jouer dans le traitement des informations au sein des circuits corticobasothalamocorticaux.

Les comportements de prise de nourriture, de boisson, ainsi que les comportements sexuels et d'agression sont des comportements fondamentaux qui permettent la survie de l'individu et/ou de l'espèce. Ces comportements sont appelés "comportements motivés" car ils sont provoqués et maintenus par un état d'éveil spécifique du système nerveux central liés aux besoins alimentaire, dipsyque, sexuel, etc. La motivation est donc le processus par lequel l'organisme dirige son comportement pour prendre le contrôle de son environnement en fonction de ses besoins (Di Chiara, 1995). Les processus motivationnels impliquent l'apprentissage d'une relation entre les stimuli biologiquement signifiants (nourriture, prédateurs) et tous les autres stimuli, neutres, qui peuvent prédire l'occurrence de stimuli biologiquement signifiants. Par ce processus, l'organisme apprend à reconnaître et à suivre les stimuli utiles, à éviter les stimuli dangereux et à ne pas tenir compte des autres.

Motivation et récompense



1. La motivation : définition

La motivation peut se diviser en deux phases : une phase anticipatoire (aussi appelée phase appétitive, préparatoire ou instrumentale) et une phase consommatoire. Les stimuli motivationnels peuvent être attribués à une classe motivationnelle selon leur relation avec les phases anticipatoire ou consommatoire (Woodworth, 1918 ; Konorski, 1967). Deux classes de stimuli motivationnels positifs peuvent ainsi être distinguées : les stimuli incitateurs et les stimuli récompensants. Les premiers (Bolles, 1972 ; Bindra, 1974) dirigent le comportement pendant la phase anticipatoire, tandis que les seconds dirigent le comportement pendant la phase consommatoire du comportement motivé (Di Chiara, 1995).

Les stimuli récompensants sont les stimuli inconditionnés (i.e. primaires) avec lesquels l'animal a un contact sensoriel direct (comme la nourriture, l'eau, un(e) partenaire sexuel(le)). Ces stimuli sont le but final du comportement motivé.

Les stimuli incitateurs sont des instruments permettant d'atteindre le but ou prédisant la proximité du but mais ne sont pas eux-mêmes le but. Ces stimuli incitateurs ont deux propriétés principales : leur valeur énergétique et leur valence motivationnelle qui détermine les aspects quantitatifs et directionnels de la réponse. Ainsi un stimulus prédisant un aliment fortement appétant pourra entraîner l'animal à faire un effort important pour l'obtenir alors qu'un autre stimulus prédisant un aliment moins appétant ne déclenchera pas cette réponse. De plus, un stimulus avec une valence motivationnelle positive (comme de la nourriture) sera approché et favorisera les réponses qui augmentent sa présentation (renforcement positif). Au contraire, un stimulus avec une valence motivationnelle négative (comme un prédateur) sera aversif et favorisera les réponses qui provoquent son évitement (renforcement négatif).

La valence motivationnelle d'un stimulus peut être inconditionnée (primaire), elle est alors liée aux qualités propres du stimulus. Elle peut être également conditionnée (secondaire), résultant d'un apprentissage de son association avec un stimulus motivationnel primaire ou avec le résultat d'une réponse motivée (comme appuyer sur un levier) (Di Chiara, 1995). Par exemple, dans une tâche classique de conditionnement pavlovien chez le chien (Pavlov, 1927), un son est associé à la présentation de nourriture. La présentation de nourriture déclenche un réflexe de salivation qui dépend des qualités propres de la récompense (nourriture), ce réflexe est appelé réflexe inconditionné. Après un apprentissage de l'association son-nourriture, les chiens se mettent à saliver en entendant le son en l'absence de nourriture. Ce réflexe est appelé "conditionné" puisqu'il n'est pas provoqué par la récompense mais par un stimulus neutre (le son, stimulus secondaire, conditionné, ou CS (« conditioned stimulus »)) qui a été associé à la nourriture (stimulus primaire, inconditionné, ou US (« unconditioned stimulus »)) au cours de l'apprentissage.

En associant une odeur particulière (CS) à une substance calorique donnée dans la nourriture ou par voie intraveineuse (US), la valeur incitatrice de cette odeur augmente et elle est par la suite préférée à d'autres odeurs. Afin d'expliquer de tels résultats, Bindra (1974, 1978) rejette l'idée que l'anticipation est, en soi, le facteur le plus important dans la motivation incitatrice pour une récompense. Il suggère que, comme conséquence d'un

conditionnement classique, un CS pour une récompense provoque le même état motivationnel que celui provoqué normalement par la récompense (comme la salivation du chien de Pavlov lorsqu'il entend le son). L'association apprise ne provoque pas uniquement une anticipation de la récompense, elle entraîne également la perception du CS comme une récompense hédonique. Le CS suscite alors une motivation incitatrice au même titre que la récompense hédonique originale (le stimulus inconditionné, US). Ainsi, un stimulus initialement neutre, comme une lumière, qui est présenté de nombreuses fois juste avant la distribution d'une nourriture appétitive, va devenir progressivement associé à la distribution de cette récompense. Par la suite, la présentation de ce stimulus entraînera l'anticipation incitatrice de la récompense, qui peut se traduire par une agitation (augmentation de l'activité locomotrice), ou par le déclenchement de la réponse motivée dirigée vers la récompense (appui sur un levier).

Cependant, si un stimulus conditionné devient incitateur de façon permanente à la suite d'un apprentissage, l'individu devrait alors répondre toujours de la même manière à ce stimulus, indépendamment de paramètres tels que la faim ou la soif (Gallistel, 1978). Or, il est clair que l'état physiologique est important dans la motivation. Toates (1986) introduit ainsi l'état physiologique dans le concept de la motivation incitatrice en suggérant qu'un état physiologique déficitaire peut augmenter la valeur incitatrice d'un stimulus. C'est donc essentiellement une interaction entre un déficit physiologique et un stimulus externe qui détermine la valeur incitatrice du stimulus (**fig. 8a**). Les déficits physiologiques ne guident pas directement le comportement motivé. Par contre, ils augmentent l'impact hédonique et la valeur incitatrice de la récompense réelle, ainsi que la valeur incitatrice du stimulus conditionné (CS) associé à la récompense. Ainsi, un animal restreint en nourriture travaillera plus pour obtenir de la nourriture (fournira plus d'appuis sur un levier par exemple) qu'un animal non restreint. Il travaillera également plus qu'un animal non restreint en phase d'extinction (i.e. quand aucune récompense n'est distribuée).

Toates (1986) postule également que l'anticipation cognitive et les processus plus basiques de motivation incitatrice peuvent se produire en même temps au niveau cérébral et être recrutés dans différents circuits afin de contrôler le comportement dirigé vers un but. L'anticipation cognitive se

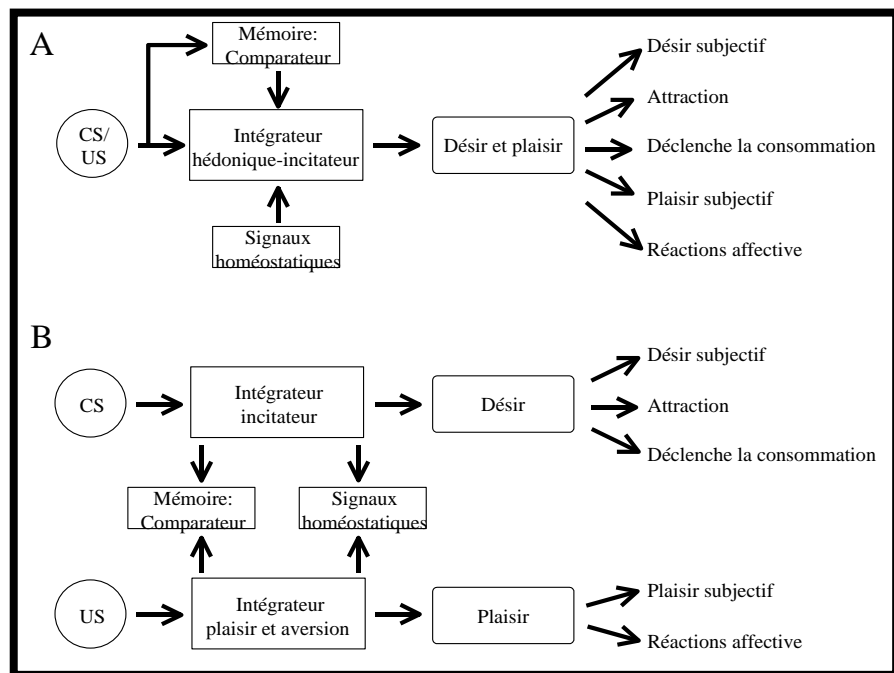
réfère à l'apprentissage de la relation entre l'action instrumentale (comme appuyer sur un levier) et la récompense. Cet apprentissage est sensible à la proximité temporelle et spatiale entre l'action et la récompense mais également à la relation de causalité entre les deux événements (Balleine et Dickinson, 1998).

Figure 8. Modèles de la motivation incitative (d'après Berridge, 1996).

A : modèle de la motivation incitative de Bindra-Toates dans lequel le désir et le plaisir ne sont pas séparés.

B : modèle de "l'incentive salience" de Berridge et Robinson. Les substrats neuronaux de l'intégrateur de la valeur incitative comprennent le système dopaminergique mésolimbique responsable du désir.

CS : stimulus conditionné; US stimulus inconditionné.



Le modèle d'« incentive salience » de Berridge et Robinson (1993, 1998) sépare les processus incitateurs du plaisir et du désir (**fig. 8b**). "L'incentive salience" suit les règles de la motivation incitative élaborées par Bindra et Toates mais identifie des substrats cérébraux différents pour le plaisir et le désir d'une même récompense. Le plaisir serait essentiellement l'impact hédonique et les réactions cérébrales sous-jacentes au plaisir sensoriel déclenché par la réception d'une récompense, comme un goût sucré (plaisir inconditionné), mais il pourrait également être déclenché par un stimulus conditionné (plaisir conditionné) (Delamater *et al.*, 1986 ; Berridge et Schulkin, 1989 ; Breslin *et al.*, 1990 ; Holland, 1990 ; Myers et Hall, 1998). Le désir serait l'attribution de la valeur incitative à des stimuli ou à des actions, sans le plaisir ni l'attente du plaisir (Robinson *et al.*, 1993 ;

Berridge *et al.*, 1998). L'attribution de la valeur incitatrice aux stimuli conditionnés est liée à l'apprentissage associatif. Cependant, cette attribution ne requiert pas de compréhension de la relation causale entre les stimuli et la récompense (Dickinson et Balleine, 2002 ; Berridge et Robinson, 2003). Selon cette théorie, la motivation est l'association du plaisir, de l'apprentissage associatif stimulus-récompense et de l'attribution de la valeur incitatrice aux stimuli.

Mais la définition de la motivation comme étant liée uniquement aux paramètres internes ou externes est restrictive. La phase consommatoire du comportement motivé n'est pas suffisante pour définir la motivation et la phase anticipatoire du comportement motivé doit être intégrée à la définition de la motivation. Ainsi, Teitelbaum (1966) suggère que le comportement instrumental d'approche du but, dirigé par la motivation, doit être flexible. L'animal (ou la personne) doit pouvoir apprendre une nouvelle réponse pour obtenir la récompense (par exemple une réponse instrumentale comme appuyer sur un levier) afin de prouver qu'il est motivé par cette récompense. Par la suite, Epstein (1982) étend cette définition et donne trois critères: 1) la flexibilité de la préparation et des moyens pour atteindre le but, 2) l'anticipation du but et 3) l'affect. Le premier critère, reprenant le concept de Teitelbaum, implique que, lors la phase anticipatoire, le comportement doit pouvoir s'adapter quand les changements de circonstances nécessitent d'établir de nouvelles stratégies. Il exclut donc l'apprentissage simple et la simple activation du comportement. Le deuxième critère (l'anticipation du but) implique un apprentissage associatif entre un stimulus et le but qui permet l'anticipation de ce but (Berridge, 2004). Le troisième critère implique que la motivation est dirigée vers un but possédant des propriétés hédoniques (induisant un plaisir ou évitant une souffrance), et que la présence de réactions hédoniques confirme que le comportement était vraiment motivé. Ces théories sont le premier pas vers les théories de la motivation incitatrice. Elles mettent également en avant, pour la première fois, l'importance des propriétés hédoniques des stimuli primaires.

La motivation primaire est ainsi relative aux stimuli primaires et donc à la phase consommatoire, elle peut donc se mesurer par exemple en quantifiant la consommation alimentaire pour une nourriture. Les aspects hédoniques étant liés directement aux caractéristiques des récompenses, ils

peuvent être associés à la définition de la motivation primaire. La motivation secondaire est, quant à elle, relative aux stimuli secondaires et donc à la phase anticipatoire, elle résulte d'un apprentissage. Ces stimuli sont aussi appelés stimuli incitatifs.

La **théorie des processus opposants** a été développée sur la base de l'importance des aspects hédoniques des stimuli. Elle propose que tout stimulus hédonique, s'il est prolongé, active, en plus de ses propres réactions hédoniques sur le cerveau, un processus opposé d'une valence hédonique opposée (Solomon et Corbit, 1974). Le processus de valence opposée est activement généré par le cerveau en réponse à la première réaction hédonique générée par le stimulus. Le processus hédonique opposé permet ainsi de ramener le cerveau à un niveau affectif neutre. Ainsi, la théorie des processus opposants postule qu'un stimulus plaisant comme l'héroïne active directement un "processus a" dans le circuit cérébral de la récompense, ce qui produit une réaction affective positive (état A). Parallèlement, le "processus a" déclenche indirectement l'activation d'un "processus b" opposé. Dans ce cas, le "processus b" serait désagréable s'il était expérimenté seul (état B), mais lorsqu'il est combiné avec le "processus a" provoqué par l'héroïne, il l'annule partiellement, ce qui diminue l'état A. La répétition des expositions au stimulus héroïne entraîne une augmentation du "processus b" sans modification du "processus a", ce qui provoque une diminution de l'état A plaisant et une augmentation de l'état B, qui, dans ce cas, sera déplaisante (**fig. 9**). Ainsi, ce modèle explique le phénomène de tolérance (besoin d'augmenter la consommation, ici d'héroïne, pour obtenir le même effet) comme étant le résultat de la diminution de l'état A lié à la répétition d'un stimulus de valeur constante (Solomon *et al.*, 1974).

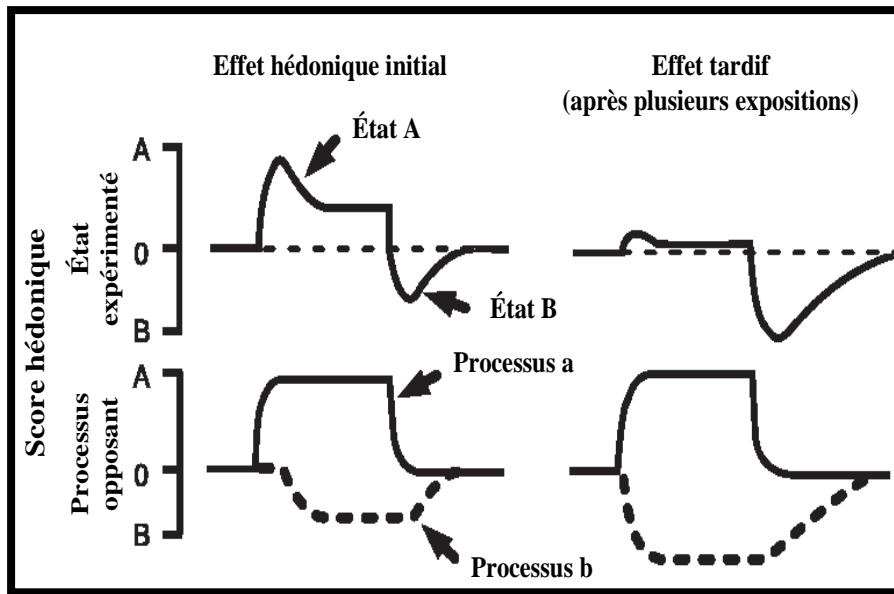


Figure 9. Modèle des processus opposants de la motivation hédonique (d'après Solomon et Corbit 1974).

La première expérience hédonique d'un stimulus est représentée à gauche. En haut sont représentés les états hédoniques expérimentés (A et B), et en bas les processus opposés (a et b) qui s'additionnent pour induire l'état expérimenté. L'effet de la présentation du stimulus après plusieurs présentations est représenté à droite. Le processus a n'ayant pas changé, mais le processus b s'étant renforcé, l'état hédonique résultant est dominé par l'état B au lieu de l'état A.

2. Tester la motivation

Différents tests permettent de mesurer la motivation primaires et la motivation incitative. Nous allons ci-dessous décrire les tests dont nous nous sommes servi pour étudier les effets de la lésion ou de la SHF du NST sur la motivation pour le sucrose chez des rats nourris *ad libitum*, et pour le sucrose et la cocaïne chez des rats porteurs d'une lésion dopaminergique partielle du striatum dorsal.

a. Le test de ratio

Mesure de la motivation primaire en ratio fixe

La motivation primaire peut se tester très simplement en mesurant la consommation de la substance testée. La mesure des performances évaluées lors d'un test à renforcement continu (ratio fixe 1 : une récompense est obtenue pour chaque appui sur un levier) peut donner une mesure de la consommation. Dans cette tâche, qui ne demande pas beaucoup d'effort, les récompenses obtenues sont pratiquement en accès libre.

Mesure de la motivation incitative en ratio progressif

Le test de ratio progressif permet d'évaluer l'effort que les animaux peuvent fournir pour obtenir une récompense. Dans ce test, le nombre d'appuis requis sur un levier pour obtenir la récompense (i.e. ratio) est augmenté au cours de la session. On mesure ainsi le point de rupture qui correspond au dernier ratio complété par l'animal (Hodos, 1961). Ce test mesure directement la motivation au travers de la mesure de l'effort, de manière quantitative. Ce test est utilisable pour les récompenses naturelles et les drogues d'abus en auto-administration.

Mesure de la perception du coût de l'effort

Au cours de l'accroissement des ratios, dans le test de ratio progressif, les délais entre l'obtention de la récompense et l'initiation d'un essai suivant vont s'accroître. Ces accroissements engendrent une extinction progressive du conditionnement. Ainsi, le coût de l'augmentation des ratios contribuerait à éteindre la réponse conditionnée en diminuant la probabilité d'obtenir la récompense. Cette mesure des délais (i.e. pauses post-renforcements) permet donc de quantifier, au cours de l'élévation des ratios, le coût alloué par les animaux à l'obtention de la récompense (Brown *et al.*, 1996 ; Bezzina *et al.*, 2008)

Mesure de la réversibilité comportementale

Pour étudier la flexibilité comportementale, une inversion de la position des leviers actifs et inactifs dans les boîtes de conditionnement est réalisée et les animaux sont testés en ratio fixe et en ratio progressif. Cette inversion permet l'observation ou non d'une détérioration de l'apprentissage d'échange de règle et l'extinction de l'apprentissage instrumental précédent.

b. Le test de préférence de place conditionnée

Le test de préférence de place conditionnée permet de mettre en évidence les effets positifs ou négatifs d'une substance. Ce test utilise l'association entre

une substance (stimulus inconditionné), les effets qu'elle produit sur l'animal et un environnement originellement neutre qui, au cours du conditionnement, devient un stimulus conditionné.

Le test de préférence de place conditionnée est constitué de trois phases : 1) une phase d'habituation où les rats ont accès librement aux deux environnements, 2) une phase de conditionnement où les rats auront accès un jour sur deux à un des compartiments, dont l'un est associé à une substance particulière, et 3) une phase de test où les rats ont accès librement aux deux compartiments.

Après le conditionnement, l'approche ou l'évitement de l'environnement ayant été associé aux effets de la substance donne une indication des propriétés positives ou aversives de la substance testée. Dans ce paradigme, les propriétés appétitives de la substance sont donc très importantes. Cependant, le jour du test, les animaux ne reçoivent pas la substance, c'est donc l'approche ou l'évitement du stimulus conditionné qui est mesuré. Ce test est utilisé pour évaluer les propriétés motivationnelles incitatrices de l'environnement associé à la substance testée (Bardo et Bevins, 2000 ; Tzschentke, 2007). Pour s'assurer que ces effets de préférence de l'environnement ne dépendent pas de l'état de l'animal, il est possible de réitérer un second test avant lequel les rats auront eu accès à la récompense (pour revue, voir Tzschentke, 1998). L'avantage de ce test est qu'il peut être utilisé pour les substances récompensantes et aversives et qu'il permet une mesure qualitative de la motivation. De plus, il peut aussi bien être utilisé pour les récompenses naturelles que pour les drogues d'abus.

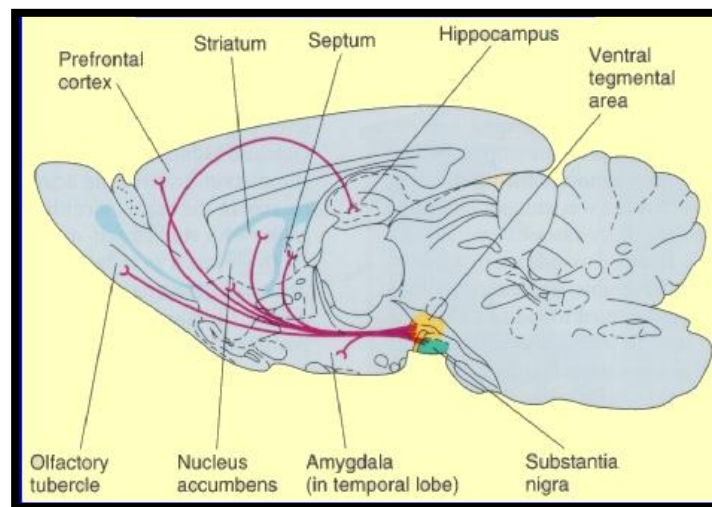
3. Le circuit de la récompense

Nous observerons dans cette partie quelles sont les preuves de l'implication du système dopaminergique dans le circuit, dit « de la récompense », d'une part au niveau de l'implication de la dopamine elle-même, et d'autre part au niveau de l'implication des structures du circuit mésocorticolimbique de la récompense.

3.1. Le système dopaminergique

La majeure partie des corps cellulaires des neurones dopaminergiques sont localisés dans la substance noire compacta et l'aire tegmentale ventrale. Les projections issues de l'ATV se dirigent majoritairement vers les structures limbiques (amygdale, noyau accumbens (NAcc), bulbe olfactif, cortex préfrontal, etc.), et les projections issues de la SNc ciblent préférentiellement les noyaux des ganglions de la base (**fig. 10**).

Figure 10. Le système dopaminergique



Dès 1954, Olds et Milner découvrent que les rats peuvent apprendre à s'auto-administrer des stimulations électriques dans certaines structures du cerveau (Olds et Milner, 1954). Lorsque l'électrode de stimulation est située dans le faisceau médian du télencéphale, le nombre de stimulations électriques que les animaux s'auto-administrent est très important. De plus, l'auto-stimulation est souvent accompagnée de l'augmentation d'autres comportements motivés tels que la consommation de nourriture, de boisson ou des déplacements sans but apparent. L'auto-stimulation est également induite dans d'autres structures, souvent limbiques (le septum, l'amygdale, l'hippocampe, le cortex préfrontal, le NAcc, le noyau caudé, la substance noire, le locus coeruleus, le cervelet et le noyau trigéminal moteur) (German et Bowden, 1974 ; Phillips, 1984), dont la plupart sont situées sur les trajectoires des neurones catécholaminergiques (German et Bowden, 1974). La destruction des neurones dopaminergiques ou le blocage des récepteurs

dopaminergiques par des antagonistes atténuent fortement l'auto-stimulation. Il a donc été proposé que la dopamine serait le neurotransmetteur du plaisir et que le système dopaminergique correspondrait au système de la récompense (Wise, 1978).

Par la suite, l'observation que des doses modérées d'antagonistes dopaminergiques diminuent la réponse des animaux travaillant pour des récompenses naturelles et des drogues d'abus, a conduit Wise (1982) à proposer sa théorie de "l'anhédonie". Cette théorie postule que le plaisir produit par tous les types de récompenses, aussi bien la nourriture, le sexe, les drogues d'abus que toute autre récompense, serait médié par le système dopaminergique (Wise, 1982). En effet, les drogues d'abus stimulent l'activité locomotrice par un mécanisme dépendant de la dopamine (Wise et Bozarth 1987), et facilitent l'auto-stimulation si le système dopaminergique est intact (Kornetsky *et al.*, 1979). Également, des études ont montré que pratiquement toutes les drogues d'abus (à l'exception des benzodiazépines), ainsi que la nourriture, augmentent par différents mécanismes la transmission dopaminergique, particulièrement dans le NAcc (Di Chiara *et al.*, 1988 ; Bassareo et Di Chiara, 1999). Enfin, le syndrome de sevrage, qui se caractérise par un certain nombre de symptômes neurologiques centraux et périphériques, qu'ils soient neuropsychiques, neurovégétatifs ou métaboliques provoqués par l'arrêt d'une substance ou d'un comportement, s'accompagne d'une diminution de la transmission dopaminergique (Acquas *et al.*, 1991 ; Robertson *et al.*, 1991 ; Acquas et Di Chiara, 1992 ; Rossetti *et al.*, 1992).

Différentes théories ont depuis été développées afin d'expliquer le rôle de la dopamine. Les travaux effectués sur des récompenses naturelles permettent de préciser le rôle de la dopamine dans la motivation et les processus de traitement d'informations liées à la récompense. La théorie de "l'incentive salience" de Berridge et Robinson (Berridge *et al.*, 1998 ; Berridge, 2004) postule que la dopamine permet de percevoir la valeur incitatrice d'un stimulus récompensant en agissant pendant la phase du désir. La théorie de l'apprentissage incitateur suggère que la dopamine permet l'attribution de propriétés incitatrices à une récompense (Beninger, 1983 ; Di Chiara, 1998, 1999, 2002). Robbins, Everitt *et al.* (Robbins *et al.*, 1989 ; Cador *et al.*, 1991 ; Robbins et Everitt, 1996 ; Parkinson *et al.*, 1999)

proposent que la dopamine potentialise la réponse instrumentale lorsque la réponse est déclenchée en présence d'un stimulus approprié.

Salamone *et al.* (Salamone *et al.*, 1991 ; Salamone *et al.*, 1994 ; Salamone *et al.*, 2002) proposent que la dopamine serait impliquée dans la phase anticipatoire et dans le désir, plus particulièrement quand l'effort à fournir est important. Ainsi, la dopamine ne semble pas être impliquée dans la motivation primaire. Bien que des études aient montré que la lésion des neurones dopaminergiques induit une aphagie et une adypsie (Ungerstedt, 1971), ils semblerait que ces effets soient plutôt dus à un déficit moteur induit par la déplétion dopaminergique du striatum latéral qu'à une diminution de la motivation primaire (Salamone *et al.*, 2002). En effet, l'injection d'antagonistes dopaminergiques par voie systémique ou dans le NAcc ne modifie pas la quantité de nourriture ingérée (Weingarten et Martin, 1989 ; Ikemoto et Panksepp, 1996 ; Barbano et Cador, 2006). D'autres part, les réactions hédoniques faciales ne sont pas affectées par une déplétion dopaminergique ni par une injection de neuroleptiques (antagonistes des récepteurs dopaminergiques), indiquant que la dopamine n'est pas nécessaire pour le plaisir (Treit et Berridge, 1990 ; Berridge *et al.*, 1998). De plus, les souris déficientes en dopamine (souris DD ne pouvant pas synthétiser la dopamine) préfèrent le sucrose ou la saccharine à l'eau (Cannon et Palmiter, 2003), tandis que les souris hyperdopaminergiques (souris DAT déficientes en transporteur de la dopamine) ne montrent aucune différence dans les réponses faciales hédoniques au sucre par rapport aux souris contrôles (Pecina *et al.*, 2003).

La dopamine prendrait part aux processus d'évaluation du rapport coût/bénéfice de l'action à entreprendre pour avoir accès au stimulus recherché (Salamone *et al.*, 2002). En effet, les neuroleptiques n'ont pas d'effet sur la motivation pour la nourriture lorsque la tâche à effectuer ne demande pas trop d'effort et donc que le coût est bas (Mason *et al.*, 1980 ; Ettenberg *et al.*, 1981 ; Horvitz et Ettenberg, 1991 ; McFarland et Ettenberg, 1998 ; Caul et Brindle, 2001 ; Barbano *et al.*, 2006). Par contre, lorsque l'effort demandé est élevé et que le coût augmente, la dopamine est nécessaire à l'engagement comportemental (Salamone *et al.*, 1991 ; Salamone *et al.*, 1994 ; Aberman et Salamone, 1999 ; Salamone *et al.*, 2001 ; Correa *et al.*, 2002). Par exemple, dans une tâche de labyrinthe en T

composé d'un bras contenant une récompense importante (4 boulettes de nourriture) et d'un bras contenant une petite récompense, le rat choisit le bras fortement récompensé même s'il reçoit avant l'expérience une injection de neuroleptiques ou s'il est porteur d'une lésion dopaminergique par injection de 6-OHDA dans le NAcc. Par contre, lorsqu'une barrière haute de 44 cm est placée au milieu du bras fortement récompensé, les rats contrôles choisissent généralement ce bras, alors que les rats ayant reçu une injection de neuroleptiques ou porteurs d'une lésion dopaminergique choisissent le bras faiblement récompensé (Salamone *et al.*, 1994 ; Cousins *et al.*, 1996).

La dopamine est, également, largement impliquée dans l'anticipation et le désir de consommer de la cocaïne. La destruction rétrograde du système mésocorticolimbique par injection de 6-OHDA dans le NAcc bloque l'activité locomotrice induite par la cocaïne (Kelly et Iversen, 1976 ; Roberts *et al.*, 1980). De plus, cette lésion bloque les effets renforçants de la cocaïne (Roberts *et al.*, 1977 ; Roberts *et al.*, 1980). Les animaux entraînés à s'administrer de la cocaïne par voie intraveineuse et subissant une lésion dopaminergique au niveau du NAcc présentent un schéma de réponses de type extinction (haut niveau de réponse en début de session puis une diminution graduelle du nombre de réponses). D'autre part, les antagonistes des récepteurs dopaminergiques de type D1, D2 et D3 administrés par voie systémique bloquent les effets renforçants de l'auto-administration de cocaïne (Bergman *et al.*, 1990 ; Caine et Koob, 1993 ; Caine *et al.*, 1994 ; Di Ciano *et al.*, 2003).

Dans la théorie de prédiction de la récompense, Schultz *et al.* (Schultz *et al.*, 1997 ; Schultz et Dickinson, 2000 ; Schultz, 2002) postulent que la dopamine servirait de signal codant pour une déviation, ou une erreur, entre la récompense effectivement reçue et celle attendue. En effet, de nombreuses données plaident en faveur de l'implication de la dopamine dans l'anticipation d'une récompense attendue. Les travaux de Schultz et ses collaborateurs ont montré que les neurones dopaminergiques, qui sont activés par l'obtention de la récompense au début de l'apprentissage, sont ensuite activés par le stimulus prédisant la récompense mais plus lors de l'obtention de la récompense (Schultz, 1994 ; Schultz *et al.*, 1997 ; Schultz, 2002). En accord avec ces résultats, des études de microdialyse ont montré une augmentation de la transmission dopaminergique en présence de stimuli

précédant l'obtention d'une récompense appétitive dans le cortex préfrontal médian (Bassareo et Di Chiara, 1997 ; Merali *et al.*, 2004). Par ailleurs, des expériences de voltamétrie ont montré une augmentation de dopamine dans le NAcc et le noyau caudé lors de la présentation d'un stimulus prédisant une récompense (Phillips *et al.*, 1993 ; Bassareo et Di Chiara, 1997 ; Merali *et al.*, 2004 ; Roitman *et al.*, 2004). Au niveau comportemental, la déplétion dopaminergique ou l'administration d'antagonistes dopaminergiques diminuent les comportements d'anticipation d'une nourriture appétitive (Blackburn *et al.*, 1987 ; Blackburn *et al.*, 1989 ; Weingarten *et al.*, 1989 ; McCullough et Salamone, 1992 ; Barbano *et al.*, 2006). Par contre, l'utilisation d'agonistes ou d'antagonistes dopaminergiques n'affecte pas l'anticipation de la nourriture lorsque celle-ci est habituelle (Jones et Robbins, 1992 ; Mistlberger et Mumby, 1992 ; Barbano *et al.*, 2006).

La dopamine semble donc être impliquée dans l'anticipation de stimuli très récompensants et dans l'évaluation de l'effort à fournir pour obtenir une récompense, mais pas dans la motivation primaire. De nombreux autres neurotransmetteurs sont impliqués dans les différents aspects de la motivation, appartenant aux systèmes noradrénergique (Weinshenker et Schroeder, 2007), sérotoninergique, GABAergique, opioïdiques, cannabinoïdes, ainsi que de nombreux systèmes peptidiques (Goodman, 2008), mais nous ne nous attarderons pas sur leur rôle.

3.2. Les composants du circuit limbique

3.2.1. Le noyau accumbens

Au sein du NAcc, les neurones sont organisés en ensembles : le « core » (cœur) et le « shell » (coquille). Chaque ensemble possède un schéma particulier d'afférences et d'efférences qui est différent de celui des ensembles voisins (Totterdell et Smith, 1989 ; Sesack et Pickel, 1990 ; Pennartz *et al.*, 1994 ; Wright et Groenewegen, 1996 ; Groenewegen *et al.*, 1999) (**fig. 11**).

Le core reçoit des afférences dopaminergiques issues principalement de la substance noire *pars compacta* (SNc) médiane mais également de l'aire

tegmentale ventrale (ATV) et des afférences sérotoninergiques issues du noyau médian du raphé. Le core est également innervé par le cortex préfrontal (cortex insulaire agranulaire dorsal, prélimbique dorsal, et cingulaire), les cortex ectorhinal, entorhinal latéral et périrhinal, l'amygdale basolatérale, le subiculum dorsal, le noyau subthalamique médian, le globus pallidus (GP) médian, le pallidum ventral (PV) dorsolatéral et le thalamus (noyaux intermédiodorsal, centromédian, paraténial et parafasciculaire).

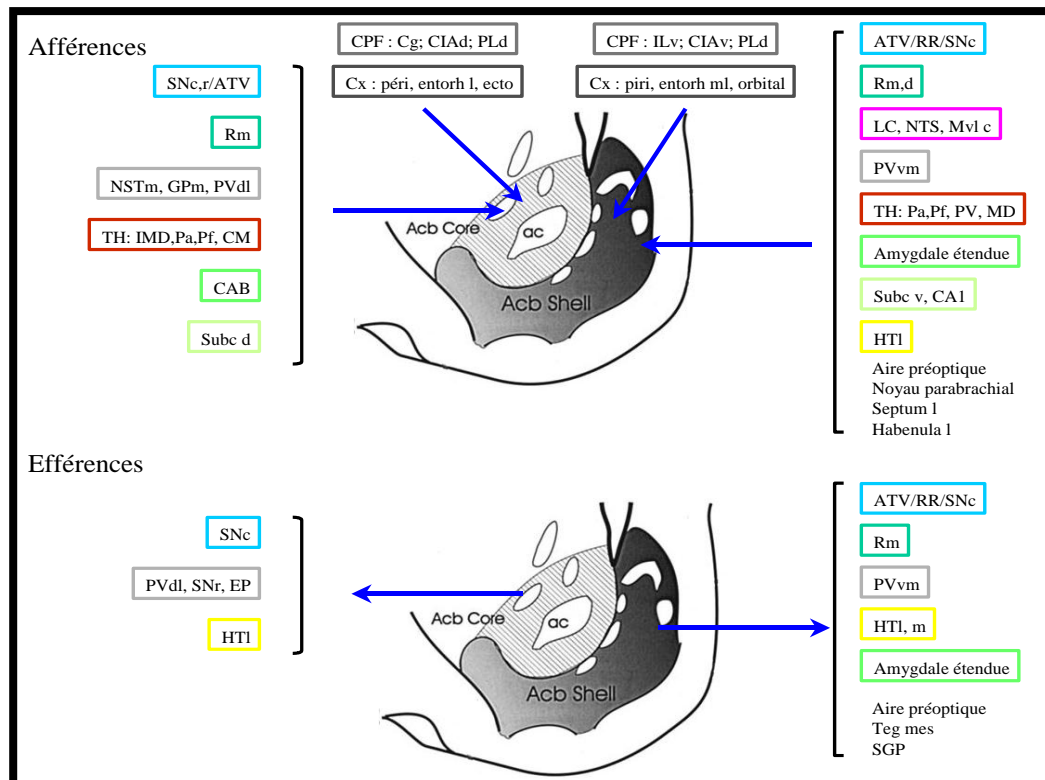


Figure 11. Principales afférences et efférences du NAcc (Adapté de Groenewegen *et al.*, 1999).

d: dorsal; v: ventral; m: médian; l: latéral; c: caudal; CPF: cortex préfrontal (Cg: cingulaire, CIA insulaire agranulaire, PL prélimbique; IL infralimbique); Cx: cortex (péri: périrhinal, entorh: entorhinal, ecto: ectorhinal; piri: piriforme); ATV: aire tegmentale ventrale; SN substance noire (c: pars compacta, r: pars reticulata); RR: aire rétro-rubrale; R: noyau du raphé; LC: locus coeruleus; NTS: noyau du tractus solitaire; M: médulla; PV: pallidum ventral; NST: noyau subthalamique; GP: globus pallidus; TH: thalamus (IMD: intermédiodorsal, Pa: paraténial, Pf: parafasciculaire, CM centromédian, PV: paraventriculaire, MD: médiodorsal); CAB: complexe amygdaloïde basal; Subc: subiculum; CA1: corne d'Ammon 1; HT: hypothalamus; Teg mes: tegmentum mésencéphalique; SGP: substance grise périaqueducule.

Le shell reçoit des afférences dopaminergiques issues principalement de l'ATV, ainsi que dans sa région latérale du noyau rétro-rubral et de la SNc. Il reçoit également des afférences sérotoninergiques issues des noyaux médian et dorsal du raphé et de la substance grise périacqueducule ainsi que des afférences noradrénergiques issues du locus coeruleus, du noyau du tractus solitaire et de la médulla ventrolatérale caudale. Le shell est également innervé par le cortex préfrontal (cortex insulaire agrulaire ventral, infralimbique et prélimbique ventral), les cortex orbital, piriforme et entorhinal médian et latéral, l'amygdale basale (parties basolatérale, médiane olfactive et région transitoire), l'hippocampe (subiculum ventral et corne d'Ammon 1) le thalamus (noyaux paraventriculaire postérieur et antérieur, paraténial, médiodorsal, et parafasciculaire médian), l'hypothalamus latéral, le noyau parabrachial, l'aire préoptique (partie médiane et latérale), le septum latéral et l'habenula latérale (Groenewegen *et al.*, 1999).

Le core innerve la substance noire *pars compacta* et *pars reticulata*, la région dorsolatérale du PV, le noyau entopédunculaire (EP) médian et, dans une moindre mesure, l'hypothalamus latéral et le NST.

Le shell innerve l'ATV médiane et latérale, l'aire rétro-rubrale, la SNc dorsale, le noyau du raphé médian, la substance grise périacqueducule, la région ventromédiane du PV, l'aire préoptique (partie médiane et latérale), l'hypothalamus latéral (partie antérieure) et médian, le tegmentum mésencéphalique et l'amygdale étendue (Zahm, 2000).

Cette organisation anatomique complexe place le NAcc à la frontière entre les structures limbiques et les structures associatives et motrices. En effet, le shell innerve la région ventromédiane du pallidum ventral, qui innerve le noyau médiodorsal du thalamus. Celui-ci innerve les cortex prélimbique dorsal et insulaire agrulaire dorsal qui, eux-mêmes, innervent le core du NAcc. Ces connexions successives forment ainsi une boucle ouverte entre le shell qui reçoit des informations limbiques, et le core, qui innerve les structures de sortie des ganglions de la base (**fig. 12**).

Le noyau accumbens, de par ses afférences et efférences, est bien placé pour réguler différents aspects de la prise alimentaire (Kelley *et al.*, 2005 ; Baldo et Kelley, 2007). Au niveau du NAcc, le système

opioïdergique est impliqué dans l'expérience hédonique de la prise alimentaire, particulièrement pour les nourritures palatables (Bakshi et Kelley, 1993a.; Bakshi *et al.*, 1993b. ; Pecina *et al.*, 2000 ; Will *et al.*, 2003, 2004). Les effets dépendants du GABA et du glutamate pourraient permettre le contrôle de l'initiation et de l'interruption de la prise alimentaire (Kelley *et al.*, 2005 ; Baldo *et al.*, 2007).

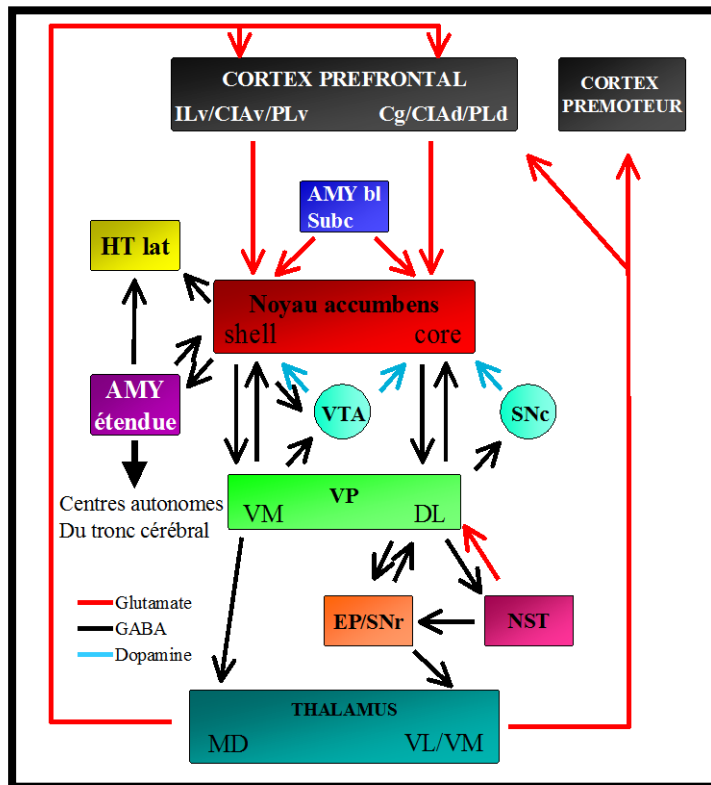


Figure 12. Représentation schématique de l'organisation anatomo-fonctionnelle du NAcc en lien avec les ganglions de la base

EP: noyau entopédunculaire; VP: pallidum ventral (VM: ventromédian, DL: dorsolatéral); SNr: substance noire pars reticulata; NST: noyau subthalamique; SNc: substance noire pars compacta; VTA: aire tegmentale ventrale MD: noyau médiodorsal; VM: noyau ventromédian; VL: noyau ventrolatéral; AMY: amygdale; bl: basolatérale; Subc: subiculum; HT lat: hypothalamus latéral; CORTEX: ILv: infralimbique; CIA: insulaire agranulaire; PL: prélimbique; Cg: cingulaire; v: ventral; d: dorsal

La dopamine est, quant à elle, impliquée dans la phase de recherche du but associée à la phase anticipatoire de la prise alimentaire (Di Chiara et Imperato, 1988 ; Hernandez et Hoebel, 1988 ; Pettit et Justice, 1989 ; Weiss *et al.*, 1993 ; Wise *et al.*, 1995 ; Hikosaka *et al.*, 2006 ; Kawagoe *et al.*, 2004 ; Takikawa *et al.*, 2004). En effet les neurones dopaminergiques déchargent brièvement lors de l'apparition des indices qui prédisent la récompense (Schultz *et al.*, 1992 ; Ljungberg *et al.*, 1992 ; Schultz *et al.*, 1993 ; Miyazaki *et al.*, 2004 ; Nicola *et al.*, 2004 ; Roitman *et al.*, 2005 ; Taha et Fields, 2005 ; Wilson et Bowman, 2005). Les décharges sont plus élevées en fonction de la quantité de la récompense et de sa probabilité

d'apparition (Fiorillo *et al.*, 2003 ; Satoh *et al.*, 2003 ; Schultz *et al.*, 1998 ; Tobler *et al.*, 2003). De plus, différentes sous-populations de neurones codent différentes récompenses (Schultz *et al.*, 1992 ; Carelli *et al.*, 2000 ; Miyazaki *et al.*, 2004 ; Roitman *et al.*, 2005 ; Wilson et Bowman, 2005). Il faut néanmoins préciser que les neurones du striatum dorsal codent également l'anticipation de la récompense en fonction de la valeur de la récompense attendue (Hassani *et al.*, 2001 ; Cromwell et Schultz, 2003). Les manipulations dopaminergiques au niveau du NAcc n'affectent pas la consommation de nourriture (Ikemoto et Panksepp, 1999 ; Baldo *et al.*, 2002). Par contre, le désir est affecté par les manipulations dopaminergiques, particulièrement lorsqu'un effort important est demandé pour obtenir la nourriture (Kelley et Delfs, 1991 ; Salamone *et al.*, 1993b, 1994, 1999, 2001 ; Cousins *et al.*, 1996, 1999 ; Berridge *et al.*, 1998 ; Aberman *et al.*, 1999 ; Correa *et al.*, 2002 ; Zhang *et al.*, 2003), ce qui suggère que l'extinction du comportement conditionné est plus rapide chez ces animaux et que le maintien de la motivation incitative pourrait dépendre du maintien de taux élevés de dopamine.

Cette hypothèse est en accord avec les données électrophysiologiques qui montrent que les décharges dopaminergiques sont corrélées dans le temps avec, un début de l'apprentissage, l'apparition de la récompense, puis avec l'apparition des indices qui prédisent cette récompense (Schultz *et al.*, 1992 ; Miyazaki *et al.*, 2004 ; Nicola *et al.*, 2004 ; Roitman *et al.*, 2005 ; Taha et Fields, 2005 ; Wilson et Bowman, 2005).

Egalement, la transmission dopaminergique au niveau du NAcc est élevée en réponse à la fois à des stimuli appétitifs et à des stimuli aversifs (Salamone, 1994, 1996 ; Salamone *et al.*, 1997, Datla *et al.*, 2002). L'application d'antagonistes dopaminergiques ou d'une déplétion dopaminergique au niveau du NAcc conduit à une détérioration des réponses des animaux dans des tâches d'aversion, qui impliquent l'évitement, la punition, l'aversion de place et l'aversion de goût (Salamone, 1994 ; Salamone *et al.*, 1997 ; Killcross *et al.*, 1997 ; Di Chiara, 2002 ; Huang et Hsiao, 2002). Ainsi, la dopamine semble impliquée dans le traitement par le striatum des aspects moteurs produits en réaction à une incitation motivée, qu'elle soit induite par une émotion positive ou négative.

L'effet de la dopamine sur la phase anticipatoire et sur l'association entre stimulus-récompense semble plutôt lié au core qu'au shell (Parkinson *et al.*, 1999). Les aliments palatables et les stimuli conditionnés augmentent les taux extracellulaires de dopamine dans le core. Par contre, seule une nourriture palatable et nouvelle augmente les taux de dopamine dans le shell. En effet, dès la deuxième présentation de cette nourriture, cette augmentation du taux de dopamine n'est plus observée (Bassareo *et al.*, 1999 ; Bassareo *et al.*, 2002).

Le core du NAcc possède des connexions qui le placent comme une structure des ganglions de la base, alors que le shell a des connexions particulières qui peuvent remettre en cause sa place au sein des ganglions de la base. Il est également intéressant de noter que seul le core du NAcc innerve le NST, principalement via le PV, alors que le shell ne l'innerve pas du tout. Ces afférences de structures limbiques (NAcc, VP, cortex préfrontal) fournissent un support anatomique à un rôle du NST dans les processus motivationnels.

L'ensemble de ces données indique l'importance du NAcc dans le traitement des informations liées à la récompense.

3.2.2. Le pallidum ventral

D'un point de vue anatomique, le pallidum ventral (PV) est également divisé en deux sous-régions, le PV dorsolatéral et le PV ventromédian, présentant des différences anatomiques, morphologiques, neurochimiques et fonctionnelles (Fuller *et al.*, 1987 ; Zahm, 1989 ; Zahm et Heimer, 1990 ; Klitenick *et al.*, 1992 ; Groenewegen *et al.*, 1993 ; Maurice *et al.*, 1997 ; Zahm, 2000). Les neurones du PV dorsolatéral sont principalement innervés par le core du NAcc et le noyau subthalamique. Ils innervent principalement le NST et la substance noire pars compacta ainsi que le striatum ventral. Les neurones du PV ventromédian sont principalement innervés par le shell du NAcc et innervent à leur tour principalement le noyau médiodorsal du thalamus et l'hypothalamus latéral ainsi que, de façon générale, les mêmes structures que le shell. Ainsi, les structures cibles du shell reçoivent les informations par deux voies, une voie inhibitrice directe et une voie

"désinhibitrice" indirecte rappelant le fonctionnement des structures de sortie des ganglions de la base.

D'un point de vue fonctionnel, l'auto-administration de stimulations électriques est possible dans tout le pallidum ventral et dépend de mécanismes dopaminergiques (Panagis *et al.*, 1995; Panagis et Spyraiki, 1996). De plus, l'injection de psychostimulants dans le PV induit une préférence de place conditionnée et augmente la réponse pour un renforcement conditionné (Gong *et al.*, 1996 ; Fletcher *et al.*, 1998). D'autre part, la lésion du PV diminue l'auto-administration de cocaïne et d'héroïne (Hubner et Koob, 1990) et abolit la préférence de place conditionnée pour de l'amphétamine (Hiroi et White, 1993). La préférence de place conditionnée pour la cocaïne peut être abolie par une lésion 6-OHDA des fibres dopaminergiques dans le PV (Gong *et al.*, 1997).

Le PV est également impliqué dans les aspects hédoniques des récompenses (Cromwell et Berridge, 1993 ; Pecina et Berridge, 1996 ; Berridge, 2003 ; Pecina *et al.*, 2006). En effet, la lésion des régions centrale à caudale du PV provoque une aversion au goût sucré (Cromwell et Berridge, 1993). De plus, des lésions excitotoxiques du pallidum ventral bloquent l'auto-administration de cocaïne (Hubner et Koob, 1990 ; Robledo et Koob, 1993). Également, des lésions de l'amygdale étendue (qui inclut la substance *innominata*, le noyau lit de la *stria terminalis*, le noyau basal de Meynert, le noyau centromédian de l'amygdale, et le shell du NAcc), qui s'étendent sur le pallidum ventral, empêcheraient l'évaluation du coût des réponses dans un test de ratio progressif sans affecter la motivation (Brown *et al.*, 1996). D'autre part, l'activation des récepteurs opioïdiques du PV augmente les réactions hédoniques positives au goût sucré ainsi que la prise alimentaire (Smith et Berridge, 2005 ; Shimura *et al.*, 2006). Par contre, l'activation du PV par injection d'antagonistes des récepteurs GABA induit une augmentation de la prise alimentaire sans modifier les réactions hédoniques (Stratford *et al.*, 1999 ; Smith *et al.*, 2005 ; Shimura *et al.*, 2006).

Des études électrophysiologiques ont montré que les neurones du PV codent les stimuli prédisant la récompense ainsi que l'impact hédonique des récompenses (Tindell *et al.*, 2004, 2005, 2006). Au sein des ganglions de la base, le NAcc et le pallidum ventral sont donc particulièrement impliqués

dans le traitement des informations relatives aux récompenses. Il faut toutefois noter que les autres structures, telles que le striatum ou le GPe, plus classiquement connues pour leur rôles dans les processus moteurs et associatifs, sont également impliquées dans le traitement des informations relatives à la récompense (Hassani *et al.*, 2001 ; Cromwell *et al.*, 2003 ; Arkadir *et al.*, 2004).

3.2.3. Autres structures du circuit de la récompense

L'**amygdale** est, elle aussi, impliquée dans l'évaluation de la valeur de la récompense ainsi que dans la motivation incitative pour les stimuli associés à la nourriture (Simbayi *et al.*, 1986 ; Cador *et al.*, 1989 ; Galaverna *et al.*, 1993 ; Rollins *et al.*, 2001). Des lésions dopaminergiques de l'amygdale et du **cortex préfrontal médian** augmentent le point de rupture dans un test de ratio progressif pour la cocaïne, montrant ainsi que les animaux sont plus motivés à travailler pour la drogue (McGregor *et al.*, 1994, 1996). Par contre, des injections d'antagoniste D1 dans ces structures ont des effets opposés, diminuant les performances en ratio progressif (McGregor et Roberts, 1993, 1995). Ces résultats impliquant des structures connectées au shell du NAcc (i.e. pallidum ventral et amygdale) renforcent l'hypothèse que ce noyau fournirait un lien entre les terminaisons du système dopaminergique mésolimbique et d'autres structures impliquées dans les effets renforçants des psychostimulants.

L'**hippocampe** est impliqué dans l'évaluation de la faim et de la satiété, ainsi que dans l'apprentissage des associations stimulus-récompense et des conséquences négatives de la prise alimentaire (Tracy *et al.*, 2001).

Le **noyau du tractus solitaire** et l'**aire postrema** possèdent de nombreux neurones gluco-sensibles et des récepteurs à la leptine. Ils reçoivent des informations provenant du tractus gastro-intestinal, ce qui leur confère un rôle dans l'intégration des signaux métaboliques de la satiété (Appia *et al.*, 1986 ; Yettefti *et al.*, 1997 ; Mercer *et al.*, 1998 ; Schwartz *et al.*, 2000).

Les aires corticales primaires du goût (**cortex somatosensoriel primaire, insula antérieure, operculum frontal** chez le primate; **cortex**

gustatif chez les non-primates) et secondaires (différentes aires du **cortex orbitofrontal**) sont des structures-clés dans le circuit des stimuli gustatifs (Pfaffmann, 1982). Le cortex primaire du goût évalue quantitativement et qualitativement les différentes entrées, sans modulation par l'état motivationnel de l'organisme. Le cortex secondaire du goût évalue la signification des représentations neurales des aliments et la valeur incitative de la récompense attendue (Yaxley *et al.*, 1988 ; Gallagher *et al.*, 1999 ; O'Doherty *et al.*, 2001).

Dans un cadre plus général, les perturbations du cortex orbitofrontal empêchent la flexibilité comportementale, c'est-à-dire la réversion d'un apprentissage conditionné. Ces perturbations sont également présentes, de même que des perturbations de l'activité striatale, chez les personnes atteintes de troubles obsessionnels compulsifs (Graybiel, 2000a, b ; Volkow *et al.*, 2000). D'autre part, les patients qui présentent une lésion du cortex orbitofrontal ont des difficultés à sélectionner des stratégies sur la base de leurs émotions. Les patients atteints de la maladie de Parkinson qui présentent, en plus d'une dégénérescence corticale progressive, une lésion du striatum dorsal présentent, quant à eux, des symptômes akinétique (Damasio, 2001).

3.2.4. L'hypothalamus : l'intrus

L'hypothalamus ne fait pas partie du circuit de la récompense. Toutefois, il est constitué de plusieurs noyaux impliqués dans différents aspects du contrôle de la prise alimentaire. Historiquement, l'hypothalamus a été considéré comme une structure-clé du contrôle de la prise alimentaire, de la balance énergétique, du contrôle du poids et de la motivation (Stellar, 1954). En effet, des études ont montré que la lésion de l'hypothalamus ventromédian (VMH) induit une hyperphagie et de l'obésité, tandis que la lésion de l'hypothalamus latéral (LH) induit une hypophagie marquée (Anand et Brobeck, 1951 ; Anand *et al.*, 1955). Le VMH avait donc été considéré comme le centre de la satiété et le LH comme le centre de la faim (Stellar, 1954). Cette théorie a depuis été remplacée par un modèle incluant

un ensemble de circuits cérébraux intégrant les réponses afférentes d'origine interne et externe perçues par l'organisme.

Le VMH exerce une influence indirecte sur la prise alimentaire en modifiant les signaux métaboliques et hormonaux qui contrôlent l'adiposité (Saper *et al.*, 2002). Le LH est une structure intégrative qui informe les noyaux extra hypothalamiques de l'état énergétique de l'organisme et qui module directement la prise alimentaire en la déclenchant lorsque le niveau de glucose circulant dans l'organisme est trop bas (McMinn *et al.*, 2000).

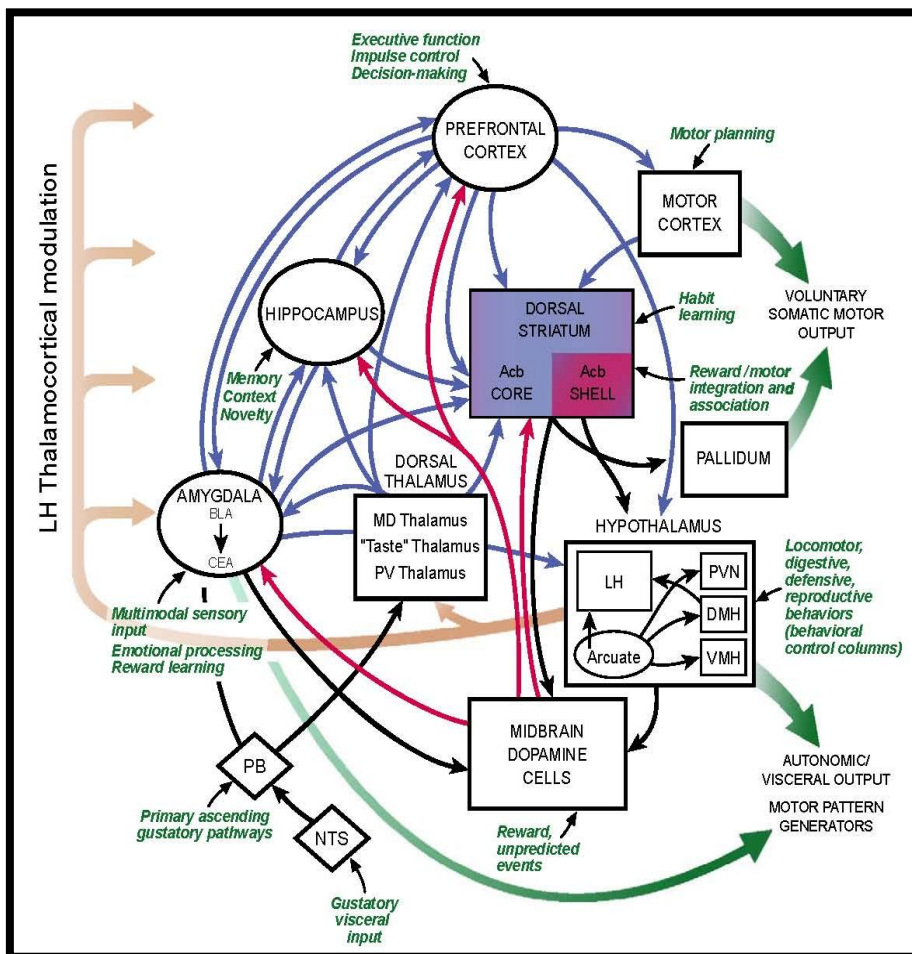


Figure 13. Structures impliquées dans la prise alimentaire (d'après Kelley *et al.*, 2005)

Acb : NAcc ; Amygdale (BLA : basolatérale ; CEA : noyau central) ; Hypothalamus (LH : latéral ; PVN : noyau paraventriculaire ; DMH : dorsomédian ; VMH : ventromédian) ; Thalamus (MD : médiodorsal ; PV : paraventriculaire) ; PB : noyau parabrachial ; NTS : noyau du tractus solitaire ; Flèche : bleue : glutamate ; rouge : dopamine ; noire : GABA ou inconnu

L'hypothalamus dorsomédian est considéré comme un intégrateur des fonctions métaboliques. L'hypothalamus dorsomédian est en position de moduler le flux d'information issu du LH et du VMH allant vers le noyau

paraventriculaire du thalamus. Il possède une proportion élevée de neurones gluco-sensibles (Bernardis et Bellinger, 1998 ; Berthoud, 2002). Sa lésion entraîne une hypophagie. Le noyau paraventriculaire est sensible aux informations sur le remplissage de l'estomac et la disponibilité des métabolites. Il modulerait la prise alimentaire en régulant les fonctions pancréatiques, digestives et intestinales (Saper *et al.*, 2002). La lésion du noyau paraventriculaire entraîne une obésité comportementale résultant d'une augmentation de la quantité de nourriture ingérée (Fukushima *et al.*, 1987).

Le noyau arqué intègre les informations concernant les signaux d'adiposité en évaluant les niveaux d'insuline et de leptine et en informant les autres noyaux hypothalamiques de l'état énergétique de l'organisme (Schwartz *et al.*, 2000). L'aire péri-fornix stimule la prise alimentaire probablement par l'intermédiaire des neurones contenant l'orexine et pourrait également réguler l'état d'excitation lié à la prise alimentaire (Stanley *et al.*, 1993; Willie *et al.*, 2001).

L'hypothalamus est donc impliqué dans l'intégration des signaux internes concernant l'état énergétique de l'organisme et la satiété, et il transmet ces informations aux autres structures cérébrales (**fig. 13**, ci-dessus).

L'exemple de la **ghréline** est intéressant car cette hormone est un signal impliqué à la fois dans la régulation de la balance énergétique de l'organisme et dans les processus cognitifs de haut niveau (Cowley *et al.*, 2003 ; Diano *et al.*, 2006). Elle stimule l'activité du noyau arqué, noyau connu également pour libérer de la dopamine en direction de l'hypophyse. Également, la ghréline se lie aux récepteurs du neuropeptide Y et mime ses effets au niveau de l'hypothalamus paraventriculaire (Cowley *et al.*, 2003). La ghréline stimulerait ainsi la libération de peptide anorexigène et de neurotransmetteurs au niveau de ces structures. La ghréline est libérée majoritairement au niveau de l'estomac et minoritairement aussi au niveau du placenta, des reins, de la glande pituitaire et du noyau arqué. La libération de ghréline s'accroît lors de la perte de poids et la restriction en calorie et lors d'hypoglycémie insulino-dépendante (Tschöp *et al.*, 2000 ; Cummings *et al.*, 2001 ; Toshinai *et al.*, 2001). Sa libération stimule la sécrétion d'hormone de croissance (Kojima *et al.*, 1999). Des études

récentes montrent également que la ghréline participerait aux processus mnésiques. Sa libération participerait à un meilleur stockage en favorisant les facteurs de croissance synaptique et la potentialisation à long terme au niveau de l'hippocampe (Diano *et al.*, 2006).

De nombreuses études indiquent que la SHF du NST pourrait moduler les niveaux de circulation de la ghréline. Toutefois, ces études ne présentent pas de consensus quant au sens de cette implication (augmentation ou diminution des taux de ghréline) ni concernant l'influence directe ou indirecte de la SHF du NST sur les structures chargées de sa libération. Le rôle de la ghréline et sa modulation par des signaux périphériques et centraux reste donc à déterminer exhaustivement, afin de comprendre comment la fonction de la ghréline lie le contrôle métabolique aux fonctions cognitives de haut niveau.

4. Conclusion

Le circuit de la récompense participe à la mémorisation des aspects renforçant des récompenses. Au sein de ce circuit, qui comprend notamment le NAcc, le PV, l'hippocampe, et le cortex préfrontal, la dopamine occupe un rôle central dans la modulation des comportements de recherche de récompense. Également, les processus primaires de motivation pourraient être mis en jeu soit par leur influence sur le système de récompense, par l'intermédiaire de communications hormonales, soit par l'influence du système de récompense sur les systèmes en charge de ces communications.

Le NST pourrait également être intégré au système de la récompense puisqu'il reçoit des afférences directes du cortex préfrontal et transmet des informations en direction du PV et du NAcc. Le NST est également en étroite connexion avec l'hypothalamus latéral chez le rat, mais cette connexion ne semble pas influencer la motivation primaire pour la nourriture puisque, comme nous le verrons dans le **chapitre 3**, ni la lésion, ni la SHF du NST n'affectent la consommation en accès libre des rats.

Le noyau subthalamique (NST) est une petite structure biconvexe située dans le diencéphale. Aussi nommé corps de Luys, sa première description émane d'un neurologue français Jules Bernard Luys (Luys, 1865).

1. Description anatomique et cytologique

Le NST est entouré de la zona incerta dorsalement, du pédoncule cérébral ventralement, de l'hypothalamus latéralement (pour revue, voir : Marani *et al.*, 2008) et de la substance noire caudalement (Voogd et Feirabend, 1981). Des faisceaux de fibres myélinisées l'encapsulent ce qui conduit à considérer ce noyau comme « fermé » chez le primate et chez l'homme (Yelnik et Percheron, 1979 ; Van Der Kooy *et al.*, 1980 ; Afsharpour, 1985a ; Hamani *et al.*, 2004) (**fig. 14**). Chez le rat, le NST est également entouré de fibres mais le bord médian du NST fusionne avec l'aire latérale hypothalamique (Afsharpour, 1985a).

Le noyau subthalamique

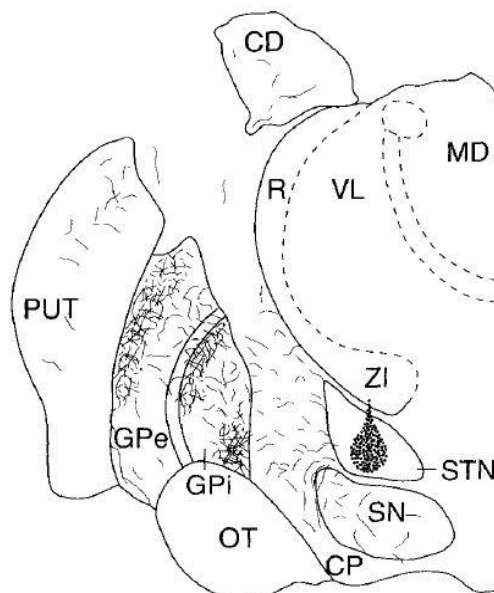
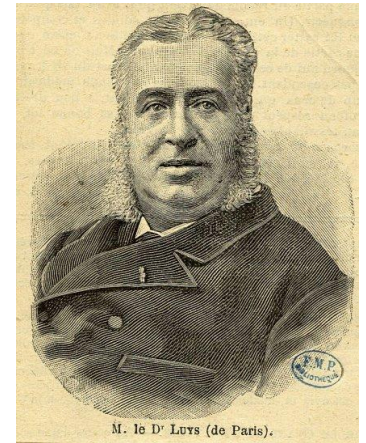


Figure 14. Dessin réalisé à l'aide d'une caméra-lucida du marquage antérograde des fibres après injection de PHA-L dans le noyau subthalamique chez le singe écureuil, d'après Parent et Hazrati (1995b).

Le NST est constitué essentiellement de neurones de projection utilisant le glutamate comme neurotransmetteur (Hammond *et al.*, 1983 a, b ; Chang *et al.*, 1984 ; Afsharpour, 1985a ; Kita et Kitai, 1987 ; Smith et Parent, 1988 ; Albin *et al.*, 1989 ; Robledo et Féger, 1990 ; Brotchie et Crossman, 1991 ; Rinvik et Ottersen, 1993 ; Féger *et al.*, 1997). Le NST, petit noyau de 0,8mm³ de volume chez le rat (Hardman *et al.*, 2002) et d'environ 200mm³ chez l'homme (Hardman *et al.*, 2002 ; Levesque et Parent, 2005), est composé d'une population dense de neurones. Le NST du rat comprend environ 25 000 neurones (Oorchot, 1996 ; Hardman *et al.*, 2002) et le NST chez l'humain en comprend plus de 250 000 (Hardman *et al.*, 2002 ; Levesque et Parent, 2005). De plus, ce noyau est hautement vascularisé (Parent et Hazrati, 1995b).

Les caractéristiques morphologiques et les dimensions de l'arbre somatodendritique des neurones du NST sont similaires chez le rat, le chat et le primate malgré les grandes variations de taille du noyau chez ces différentes espèces (Parent et Hazrati, 1995b). Des neurones à long axones et épines dendritiques éparses qui s'étendent sur plus de 750µm sont observés dans le NST (Rafols et Fox, 1976). Les longues dendrites se regroupent pour former des faisceaux dendritiques qui peuvent être composés des dendrites d'une même cellule ou des dendrites de cellules voisines (Parent et Hazrati, 1995b). Les champs dendritiques sont généralement allongés selon le plus grand axe du NST (l'axe rostro-caudal) et peuvent s'étendre sur toute la longueur du noyau (Hammond *et al.*, 1983c ; Afsharpour, 1985a ; Bevan *et al.*, 1997).

Les corps cellulaires des neurones du NST peuvent mesurer de 10 à 25 µm de diamètre chez le rat (Van Der Kooy et Hattori, 1980 ; Hammond et Yelnik, 1983 ; Kita et Kitai, 1987). Les neurones du NST sont fermement apposés les uns aux autres sans l'intervention de membranes gliales (Parent et Hazrati, 1995b). Ces appositions se retrouvent entre soma et dendrites, dendrites et dendrites et dendrites et segments initiaux d'axones. Il n'y a pas de consensus sur la présence d'interneurones dans le NST (Chang *et al.*, 1983 ; Hammond et Yelnik, 1983 ; Hassler *et al.*, 1982 ; Iwahori, 1978 ; Rafols et Fox, 1976 ; Yelnik et Percheron, 1979 ; Levesque et Parent, 2005). Des neurones

GABAergiques ont néanmoins été observés chez l'homme (Lesvesque et Parent, 2005). Il se pourrait également que des collatérales d'axones en provenance des neurones de projection assurent ce rôle au sein du NST (Parent et Hazrati, 1995b ; Chang *et al.*, 1983 ; Iwahori, 1978), ou bien que la communication entre les neurones au sein du NST soit assurée par les collatérales d'axones qui connectent entre eux les neurones du NST (Kita *et al.*, 1983).

Dans le NST, on note la présence de récepteurs dopaminergiques, glutamatergiques, GABAergiques, sérotoninergiques, opioïdiques et cannabinoïdes (pour revue, voir : Marani *et al.*, 2008). Différents types de récepteurs au glutamate sont également retrouvés le long de la membrane plasmique des neurones du NST : des récepteurs ionotropiques NMDA, AMPA et kaïnate, et des récepteurs métabotropiques (couplés à une protéine G) comme les récepteurs mGluR1 et mGluR5 (Clarke et Bolam, 1998 ; Kuwajima *et al.*, 2004 ; Reader et Sénécal, 2001 ; Marani *et al.*, 2008).

2. Hodologie du NST

Le NST reçoit des projections massives en provenance du globus pallidus externe (GPe) et du cortex. Il est également innervé par le complexe centromédian-parafasciculaire du thalamus et par de nombreux noyaux du tronc cérébral, principalement la substance noire (SN), le noyau dorsal du raphé et le noyau pédonculopontin (NPP).

Les boutons glutamatergiques établissent de multiples contacts synaptiques avec les éléments post-synaptiques. Leurs axones se projettent en direction des GPe/GP et GPi/EP, de la substance noire, du striatum, du cortex cérébral, de la substance *innominata*, du NPP, et des formations réticulées pontines et mésencéphaliques (Jackson et Crossman, 1981b ; Jackson et Crossman, 1983 ; Kita et Kitai, 1987 ; Smith *et al.*, 1990 ; Marani *et al.*, 2008). Le NST innerve également_ mais dans une moindre mesure_ le striatum (pour revue : Marani *et al.*,

2008) ainsi que le cortex cérébral (Jackson et Crossman, 1981a ; Degos *et al.*, 2008).

2.1. Les afférences

2.1.1. Les afférences pallido-subthalamiques

La source majeure d'entrées synaptiques au niveau du NST provient du GPe, ou globus pallidus (GP) chez le non primate, (Alexander et DeLong, 1985 ; Carpenter *et al.*, 1968, 1981 ; Carter et Fibiger, 1978 ; Kim *et al.*, 1976 ; McBride et Larsen, 1980 ; Nakamura et Sutin, 1972 ; Nauta et Mehler, 1966 ; Romansky *et al.*, 1980 ; Usunoff *et al.*, 1982 ; Van der Kooy *et al.*, 1981). Les terminaisons pallido-subthalamiques sont immunoréactives au GAD (γ-aminobutyrique acide décarboxylase) et au GABA (Fonnum *et al.*, 1978 ; Oertel et Mugnaini, 1984 ; Oertel *et al.*, 1984 ; Smith *et al.*, 1990 ; Smith et Parent, 1988 ; Smith *et al.*, 1987 ; Vincent *et al.*, 1982). Ces terminaisons fournissent une innervation GABAergique massive autour de l'intégralité du domaine somato-dendritique de chaque neurone subthalamique (Hassler *et al.*, 1982 ; Usunoff *et al.*, 1982 ; Smith *et al.*, 1990 ; 1998).

Les connexions entre le NST et le pallidum sont majoritairement réciproques et respectent en partie les sous-divisions anatomo-fonctionnelles en territoires moteurs, associatifs et limbiques (Parent *et al.*, 1995b ; Joel *et al.*, 1997). Chez le rat, les neurones du GP innervent la région ventro-latérale du NST et les neurones du pallidum ventral (PV) dorsolatéral innervent la région dorso-médiane du NST (Groenewegen *et al.*, 1990a ; Bell *et al.*, 1995 ; Zahm *et al.*, 1996 ; Bevan *et al.*, 1997 ; Maurice *et al.*, 1997 ; Maurice *et al.*, 1998b). Les neurones du territoire associatif du GP innervent une région plus large que le territoire associatif du NST (Bevan *et al.*, 1997 ; Joel *et al.*, 1997). De plus, un neurone du NST peut être innervé par différents neurones du GP et par des neurones du GP et du PV, et un même neurone pallidal peut innervier plusieurs neurones du NST (Bevan *et al.*, 1997 ; Smith *et al.*, 1998). Chez le primate, la voie pallido-subthalamique est marquée par une

organisation topographique complexe, mais en règle générale, l'entrée pallidale issue du GPe s'étend sur les deux tiers rostrolatéraux du NST. Chez le primate, les neurones de la région rostrale du GPe (territoire associatif) innervent les deux tiers médians du NST et les neurones de la région centrale (territoires associatifs et sensorimoteurs) innervent les deux tiers rostraux du NST. Les neurones de la région ventrale du GPe central et de la région caudale innervent le NST caudal et latéral (Carpenter *et al.*, 1981 ; Parent *et al.*, 1995b ; Shink *et al.*, 1996 ; Aravamuthan *et al.*, 2007).

Il est également à noter que chez le rat, les axones des neurones pallidaux fournissent des collatérales vers le NST et la SNr ainsi qu'à d'autres cibles pallidales, comme l'EP ou le striatum (Parent et Hazrati, 1995b). Ces neurones hautement collatéralisés sont présents sur toute l'étendue rostrocaudale du GP (Schmued *et al.*, 1989 ; Staines et Figiber, 1984).

D'un point de vue fonctionnel, le GPe exerce une forte action inhibitrice sur le NST grâce à ses afférences GABAergiques. La stimulation électrique haute fréquence du GPe supprime les décharges en bouffées des neurones du NST dans un modèle de rat Parkinsonien (Vitek *et al.*, 2012). La stimulation électrique non-spécifique du GPe supprime les décharges spontanées des neurones du NST (Kita *et al.*, 1983; Kitai et Kita, 1987). Cette stimulation produit des potentiels post-synaptiques inhibiteurs (PPSI) de courte durée dans les neurones du NST. Ces PPSI pourraient être générés par une action du GABA ou des ions chlore du fait que l'application de bicuculline bloque l'activité des neurones du NST et l'injection intracellulaire de chlore inverse leur polarité (Kita *et al.*, 1983 ; Kitai et Kita, 1987).

Le GP pourrait moduler les réponses du NST à ses autres afférences (Shink *et al.*, 1996 ; Smith *et al.*, 1990), en particulier celles issues du cortex (Fujimoto et Kita, 1993). En effet, les lésions du GP augmentent les réponses neurales du NST aux stimulations du cortex moteur. En conditions « normales », l'excitation corticale est divisée en deux parties par une courte inhibition provenant du GP (Fujimoto, et

Kita, 1993). La courte inhibition est observée au beau milieu de l'excitation corticale des neurones du NST et est abolie avec la lésion du GP (Fujimoto et Kita, 1993). Les lésions du GP induisent des changements au niveau des taux de décharges spontanées, des modes de décharge, ainsi qu'une augmentation du degré de coordination des cellules subthalamiques adjacentes (Ryan *et al.*, 1991a). Ainsi, le GP pourrait fournir un mécanisme pour synchroniser les neurones du NST en les maintenant à un sous-seuil afin que les afférences variées du NST deviennent inefficaces. Pour parer cette inhibition pallidale et évoquer une réponse, une arrivée d'informations fortement cohérentes et synchronisées provenant de sources extrinsèques multiples devrait ainsi être requise (Fujimoto et Kita, 1993 ; Kita *et al.*, 1983).

En conditions normales, le GP est donc impliqué dans le maintien de la discrétion et de l'individualité de l'activité des cellules du NST (Parent et Hazrati, 1995b). L'augmentation de réceptivité et de la capacité des neurones du NST à décharger en bouffées à la suite d'une désinhibition du GP suggère que les pauses dans les décharges pallidales pourraient agir pour promouvoir une bouffée de décharges (en réponse aux signaux excitateurs d'origine corticaux ou autre) (Fujimoto et Kita, 1993). Les populations de cellules subthalamiques qui répondent fortement aux entrées corticales pourraient ainsi être sélectionnées par le mode de désinhibition pallidale, grâce à la convergence des fibres corticales et pallidales sur les neurones subthalamiques (Kita *et al.*, 1983 ; Kita et Deniau, 1981). Le circuit réciproque pallido-subthalamo-pallidal pourrait jouer un rôle important dans le mécanisme où alternent désinhibition et inhibition des neurones du NST et du GPe (Parent et Hazrati, 1995b). Lors de la réalisation de mouvements, il se produit une activation simultanée des neurones subthalamiques et striataux par les entrées corticales excitatrices. L'activation des cellules du striatum entraîne l'inhibition des cellules du GPe qui désinhibe les cellules du NST les laissant libre de répondre aux influences corticales. L'état inhibé du NST est restauré par une activation des afférences excitatrices du NST qui se projettent sur les cellules du GPe, réactivant ainsi la voie pallido-subthalamique (Parent et Hazrati, 1995b).

2.1.2. Les afférences cortico-subthalamiques

L'existence de projections directes cortico-subthalamiques est bien documentée chez le rat et le primate (Künzle et Akert, 1977; Monakow *et al.*, 1978; Kitai et Deniau, 1981; Afsharpour, 1985b; Bevan *et al.*, 1995b; Nambu *et al.*, 1996; Inase *et al.*, 1999; Takada *et al.*, 2001). Les projections corticosubthalamiques sont moins abondantes que les projections corticostriatales. Elles s'établissent au niveau des dendrites distales du NST (Bevan *et al.*, 1995b ; Mathai *et al.*, 2010 ; Mathai et Smith, 2011) et utilisent le glutamate comme neurotransmetteur (Afsharpour, 1985b, Canteras *et al.*, 1990 ; Carpenter *et al.*, 1981 ; Kitai et Deniau, 1981 ; Künzle et Akert, 1977 ; Rinvik et Ottersen, 1993). Ces fibres sont moins proéminentes que les fibres issues des projections pallido-subthalamiques (Smith *et al.*, 1990). Chez le rat, le cortex moteur primaire, quelques aires du cortex préfrontal, les cortex cingulaires antérieurs et médians, la région somatosensorielle primaire et dans un plus faible degré le cortex insulaire granulaire constituent des entrées corticales majeures au niveau du NST (Afsharpour, 1985b ; Canteras *et al.*, 1988 ; Bevan *et al.*, 1995b ; Parent et Hazrati, 1995b ; Maurice *et al.*, 1998a ; Kolomiets *et al.*, 2001 ; Degos *et al.*, 2008 ; Lambert *et al.*, 2012). Ces afférences proviendraient principalement des neurones de la couche V et une partie proviendrait de collatérales issues des faisceaux de fibres pyramidales (Giufreda *et al.*, 1985, Kitai et Deniau, 1981).

Chez le primate non-humain, le cortex moteur primaire est la principale source d'innervation corticale du NST. Cette aire innerve la région dorso-latérale du NST selon une organisation somatotopique avec une représentation claire des membres antérieurs et postérieurs ainsi que de la face (Carpenter *et al.*, 1981 ; Hartmann-Von Monakow *et al.*, 1978 ; Künzle, 1978 ; Monakow *et al.*, 1978 ; Nambu *et al.*, 1996). Les neurones de l'aire dorsolatérale du NST répondent ainsi de manière somatotopique aux stimuli sensoriels périphériques (Wichmann *et al.*, 1989 ; Wichmann et DeLong, 1993).

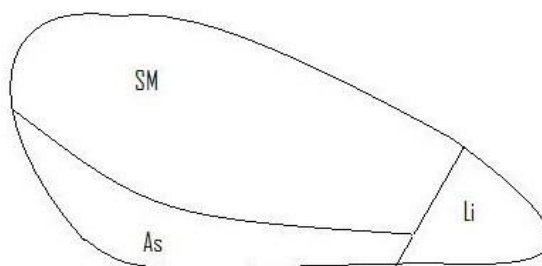
Les aires motrices innervent également la région dorsale du NST, mais plus médialement, selon une organisation somatotopique inverse de

celle du cortex moteur primaire (Monakow *et al.*, 1978; Nambu *et al.*, 1996 ; Inase *et al.*, 1999). Le cortex prémoteur (aires 8,9 et 6) se projette également au niveau du NST chez le primate. Ses projections se terminent principalement au niveau du secteur ventromédian du NST (Huerta *et al.*, 1986 ; Stanton *et al.*, 1988). Les aires cingulaires motrices innervent les régions médianes et centrales du NST, chevauchant ainsi partiellement les territoires innervés par les aires prémotrices et oculomotrices (Takada *et al.*, 2001). Les aires oculomotrices innervent la région ventrale du NST (Kunzle *et al.*, 1977 ; Monakow *et al.* 1978). L'aire oculaire frontale et l'aire oculaire frontale supplémentaire innervent la région ventro-médiane du NST (Monakow *et al.*, 1978).

Les projections cortico-subthalamiques semblent respecter les différents territoires anatomo-fonctionnels moteurs, associatifs et limbiques chez le primate, mais cette ségrégation apparaît moins évidente chez le rongeur (Afsharpour, 1985a ; Groenewegen et Berendse, 1990a ; Parent *et al.*, 1995b ; Joel *et al.*, 1997 ; Hamani *et al.*, 2004).

Le territoire moteur, qui est le plus étendu, est situé dans la partie dorso-latérale du NST. Le territoire associatif est situé dans la région ventro-médiane du NST. Le territoire limbique, plus restreint, est situé dans la région médiane du NST (**Fig. 15**). Toutefois, l'innervation corticale massive, suggère qu'un neurone du NST peut être innervé par plusieurs neurones corticaux (Bevan *et al.*, 1995b), ce qui permettrait aux informations corticales de converger au niveau du NST.

Figure 15. Représentation schématique de la localisation des territoires sensorimoteur (SM), associatif (As) et limbique (Li) du noyau subthalamique droit chez le primate (d'après Parent et Hazrati, 1995b)



Des neurones corticaux peuvent également se projeter à la fois sur le NST et le striatum, chez le rat (Féger *et al.*, 1991a, 1994). Le

pourcentage de neurones corticaux qui se projettent à la fois en direction du NST et du striatum varie selon les aires corticales : ces neurones sont plus nombreux dans le cortex préfrontal (40% des neurones) que dans le cortex cingulaire antérieur (15%) ou dans le cortex moteur primaire (9%) (Féger *et al.*, 1991a). Des études de marquage axonal montrent que chez le primate non-humain, aucun neurone n'innervait à la fois le striatum et le NST (Parent et Parent, 2006).

Malgré leur relative rareté comparées aux afférences issues du GPe et leur localisation distale, les afférences corticosubthalamiques vont être une des sources majeures d'activation des neurones du NST (Nambu *et al.*, 2002 ; Magill *et al.*, 2004). Les études électrophysiologiques montrent que les neurones du NST répondent à la stimulation du cortex par une réponse consistant en deux excitations séparées par une courte inhibition (Ryan et Clark 1992 ; Fujimoto et Kita 1993 ; Maurice *et al.*, 1998a ; Nambu *et al.*, 2000 ; Kolomiets *et al.*, 2001). L'excitation précoce résulterait de l'activation de la voie hyperdirecte cortico-subthalamique (Ryan et Sanders, 1994 ; Maurice *et al.*, 1999 ; Nambu *et al.*, 2000). L'excitation tardive pourrait résulter, quant à elle, de l'activation de la voie indirecte cortico-striato-pallido-subthalamique et/ou de la voie directe cortico-subthalamique (Ryan *et al.*, 1991 ; Maurice *et al.*, 1999 ; Nambu *et al.*, 2000).

De part ses entrées corticales, le secteur dorsolatéral du NST apparaît plus spécifiquement impliqué dans le contrôle du comportement squelettomoteur alors que son secteur ventromédian semble plus concerné par les aspects oculomoteurs et associatifs du comportement moteur (Matsumara *et al.*, 1992, Parent et Hazrati, 1995b). En effet, les cellules qui se trouvent dans le secteur dorsolatéral du NST voient leur taux de décharge modifié durant les mouvements squelettiques et en réponse à des stimulations somatosensorielles (DeLong *et al.*, 1985 ; Georgopoulos *et al.*, 1983). Les neurones du NST qui sont activés au cours des tâches visuo-oculaires sont plus localisés dans la partie ventromédiane du NST (Matsumara *et al.*, 1992). Ainsi, les afférences

cortico-subthalamiques s'établissent par rapport aux sous-divisions du NST en territoires dorsolatéraux sensorimoteurs et ventromédians associatifs (Parent et Hazrati, 1995b). Le coin médian du NST est principalement connecté aux cortex limbique que ce soit chez le rat ou le primate (Groenewegen et Berendse, 1990b). Les neurones du tiers médian du NST sont réciproquement liés aux aires limbiques du diencephale et du télencéphale et ceux des deux tiers latéraux avec les régions des ganglions de la base impliquées dans le traitement d'informations de type sensorimotrice et associative (Groenewegen et Berendse, 1990b). Ainsi, le NST paraît traiter des informations corticales parallèles de différents types pour les transmettre aux ganglions de la base le long de canaux séparés vers les différents segments du pallidum et de la SNr (Parent et Hazrati, 1995b). Les différents types d'informations pourraient toutefois interagir au travers d'une microcircuitrie intrinsèque impliquant les longues dendrites et les collatérales d'axones abondantes et récurrentes des neurones du NST (Kita *et al.*, 1983) et au travers de ses éventuels interneurones (Parent et Hazrati, 1995b ; Lesveque et Parent, 2005).

Chez l'homme la délimitation en territoires anatomo-fonctionnels distincts est utilisée pour cibler les zones optimales de stimulation haute fréquence (SHF) du NST dans le but de favoriser les effets bénéfiques sur le comportement moteur et de réduire les effets secondaires de la SHF du NST sur les aspects motivationnels et émotionnels du comportement chez le patient atteint de la maladie de Parkinson (Mallet *et al.*, 2007). Mais la stimulation au niveau antéromédian entraîne, en plus d'une amélioration des déficits moteurs, des troubles liés aux fonctions limbiques et associatives (i.e. hypomanie). Les trois modalités fonctionnelles, limbiques, associatives et sensori/motrices, ne semblent donc pas être traitées de manière séparée au niveau du NST chez l'humain (Mallet *et al.*, 2007). Néanmoins, dans cette étude, les emplacements des contacts de l'électrode pourraient se situer au niveau des régions de convergence des différents territoires anatomo-fonctionnels du NST.

2.1.3. Afférences thalamo-subthalamiques

Le complexe parafasciculaire-centromédian du thalamus postérieur se projette sur le NST chez le rat, le chat et le singe (Féger *et al.*, 1991b, 1994 ; Gerfen *et al.*, 1982 ; Groenewegen et Berends, 1990b ; Royce et Mourey, 1985 ; Sadikot *et al.*, 1990, 1992b ; Sugimoto et Hattori, 1983 ; Sugimoto *et al.*, 1983, Deschênes *et al.*, 1996). Aucun autre noyau du thalamus n'est connu pour innerver le NST (Parent et Hazrati, 1995b ; Sugimoto et Hattori, 1983 ; Sugimoto *et al.*, 1983).

La projection thalamo-subthalamique utilisent le glutamate comme neurotransmetteur (Mouroux et Féger, 1993). Elle provient d'un nombre restreint de neurones du complexe centromédian/parafasciculaire qui innervent ipsilatéralement une portion discrète du NST (Parent et Hazrati, 1995b). Chez le primate, ces projections proviennent principalement du noyau parafasciculaire avec une petite contribution du noyau centromédian ; alors que chez le rat, elles proviennent des neurones les plus médians du noyau parafasciculaire (Féger *et al.*, 1991b ; Gerfen *et al.*, 1982 ; Groenewegen et Berends, 1990b ; Sadikot *et al.*, 1990, 1992b ; Sugimoto *et al.*, 1983). Les neurones thalamiques semblent former des synapses sur les dendrites moyennes et distales (Bevan *et al.*, 1995b).

Chez le primate, le noyau parafasciculaire innerve la pointe médio-rostrale du NST tandis que le noyau centromédian innerve faiblement la région dorsolatérale du NST (Sadikot *et al.*, 1992a). Chez le rat, les projections thalamo-subthalamiques sont organisées de façon topographique médio-latérale respectant les territoires moteur, associatif et limbique (Groenewegen *et al.* 1990a ; Féger *et al.* 1994 ; Bevan *et al.* 1995b). Cependant il existe une zone de convergence des afférences provenant des territoires limbiques et sensori-moteurs du noyau parafasciculaire au niveau du NST rostral (Bevan *et al.* 1995b).

La région du NST qui reçoit des projections en provenance du noyau intralaminaire du thalamus correspond chez le primate à la partie qui contient les neurones de projections vers le GPi/SNr (Parent et Hazrati, 1995b). Le noyau centromédian projette ses axones vers la

portion dorsolatérale sensorimotrice du NST, le noyau parafasciculaire innerve quant à lui les portions associatives et limbiques de la structure (Parent et Hazrati, 1995b). Chez le rat, quelques axones thalamiques se terminent sur les neurones du NST qui projettent au GP (Sugimoto et Hattori, 1983). Ces mêmes neurones subthalamiques reçoivent une entrée issue du GP (Parent et Hazrati, 1995b). Il est intéressant de noter qu'un même neurone thalamique peut innerver plusieurs neurones du NST indiquant une possible convergence de l'information au niveau du NST (Bevan *et al.* 1995b).

Les neurones thalamo-subthalamiques proviendraient d'une population thalamique différente de ceux qui se projettent en direction du striatum (Féger *et al.*, 1991b, 1994). En effet, les neurones qui se projettent sur le NST sont principalement localisés dans la partie caudomédiane du noyau parafasciculaire, entre le troisième ventricule et le *retroflexus fasciculus*, alors que les neurones qui se projettent en direction du striatum sont localisés dans la partie la plus haute et rostrale du noyau parafasciculaire (Parent et Hazrati, 1995b).

D'un point de vue fonctionnel, la stimulation du noyau parafasciculaire du thalamus produit majoritairement une réponse triphasique comme celle observée après la stimulation corticale (Féger *et al.*, 1991b ; Mouroux *et al.*, 1995). De la même manière, l'excitation précoce est due à la projection directe du noyau parafasciculaire sur le noyau subthalamique (Féger *et al.*, 1991b), et l'inhibition transitoire aux connexions réciproques NST/GP (Mouroux *et al.*, 1995). L'excitation tardive est abolie par la lésion du GP et est probablement provoquée par la voie thalamo-striato-pallido-subthalamique. D'autre part, l'activation pharmacologique du noyau parafasciculaire induit une excitation des neurones du NST ipsilatéral mais une inhibition des neurones du NST controlatéral, alors que l'effet inverse est obtenu après l'inhibition pharmacologique du noyau parafasciculaire (Mouroux *et al.*, 1995).

2.1.4. Afférences dopaminergiques

Les neurones dopaminergiques de la SNc mais également de l'ATV innervent le NST chez le rat et le primate (Brown *et al.*, 1979 ; Campbell *et al.*, 1985 ; Canteras *et al.*, 1990 ; Lavoie *et al.*, 1989 ; Hassani *et al.*, 1997 ; Gauthier *et al.*, 1999 ; François *et al.*, 2000 ; Cragg *et al.*, 2004). Chez le rat, les neurones de la SNc, qui innervent le NST, innervent également le GP et/ou l'EP et, dans une moindre mesure, le striatum (Gauthier *et al.*, 1999). Chez le primate, certains neurones de la SNc innervent la totalité du NST tandis que d'autres innervent une région spécifique de la structure (François *et al.*, 2000). L'innervation dopaminergique du NST est moins massive chez le primate que chez le rat. Le NST des primates est entouré et fermé par de nombreux systèmes de fibres dopaminergiques, mais seules quelques unes d'entre elles pénètrent dans la portion médiodorsale du noyau (Lavoie *et al.*, 1989).

Chez le rat, des récepteurs dopaminergiques de type D1 (D1 et D5) et D2 (D2, D3) ainsi que des transporteur de la dopamine (DAT) sont signalés au niveau du NST (Bouthenet *et al.*, 1987, 1991 ; Boyson *et al.*, 1986 ; Flores *et al.*, 1999 ; Svenningsson et LeMoine, 2002). La présence de récepteurs D4 (appartenant au groupe des récepteurs dopaminergiques de type 2) a également été décrite mais ces récepteurs agiraient au niveau présynaptique (Flores *et al.*, 1999 ; Floran *et al.*, 2004). Les récepteurs de type D1 sont liés à l'émission de second messenger par l'AMPcycloique tandis que les récepteurs de type D2 sont liés à l'inhibition de l'activité enzymatique au niveau du NST (Marani *et al.*, 2008).

D'un point de vue fonctionnel, l'activité électrophysiologique générale du NST augmente lors d'une application ionophorétique directe de dopamine ou par l'administration d'agonistes dopaminergiques (Campbell *et al.*, 1985 ; Mintz *et al.*, 1986). Néanmoins, ces résultats sont en contradiction avec une étude plus récente qui montre que chez le rat anesthésié, la lésion des fibres dopaminergiques afférentes au noyau subthalamique diminue la fréquence de décharge des neurones et

augmente la proportion de neurones déchargeant en bouffées (Ni *et al.*, 2001). De plus, l'injection locale d'agonistes dopaminergiques augmente la fréquence de décharge des neurones du NST (Mintz *et al.*, 1986 ; Kreiss *et al.*, 1996 ; Hassani et Feger, 1999 ; Ni *et al.*, 2000). Cet effet semble majoritairement dû à l'activation des récepteurs de type D1 (Baufreton *et al.*, 2003).

L'intimité des relations entre le NST et les mécanismes dopaminergiques est également étayée par le fait que des lésions du NST faite à l'acide kaïnique induisent des comportements spontanés de rotation du même côté (Kafetzopoulos et Papadopoulos, 1983). Il est intéressant de constater que cette lésion dopaminergique du NST donne des mouvements incontrôlés ipsilatéraux à la lésion tandis que la lésion des corps cellulaires glutamatergiques du noyau les entraîne du côté controlatéral (Kafetzopoulos et Papadopoulos 1983 ; Murer *et al.*, 1995 ; Blandini *et al.*, 1999; Henderson *et al.*, 1999).

Une étude récente a montré que l'activation des récepteurs D5 était requise lors du mode de décharges en bouffées du NST, alors que les récepteurs D2 seraient impliqués dans le mode de décharge régulier du noyau (Baufreton *et al.*, 2003). L'activation de récepteurs dopaminergiques post-synaptiques augmente directement l'activité des neurones du NST (Zhu *et al.*, 2002 ; Baufreton *et al.*, 2003 ; Tofighy *et al.*, 2003). Cet effet pourrait passer par des récepteurs de type D2 (Zhu *et al.*, 2002 ; Tofighy *et al.*, 2003), et/ou D5 (Baufreton *et al.*, 2003 ; Loucif *et al.*, 2008). De plus, les études in vitro montrent deux mécanismes d'action de la dopamine dans le noyau subthalamique. L'activation de récepteurs pré-synaptiques de type D2 diminue la transmission GABAergique d'origine pallidale et permettrait ainsi une augmentation de l'activité du NST (Floran *et al.*, 2004 ; Shen et Johnson, 2005 ; Baufreton et Bevan, 2008). Cet effet impliquerait particulièrement les récepteurs D4 (Floran *et al.*, 2004). La dopamine inhibe également la transmission glutamatergique, mais de façon beaucoup moins importante (Shen et Johnson, 2000).

2.1.5. Afférences pédonculo-subthalamiques

Les afférences issues du noyau pédonculopontin (NPP) sont présentes au niveau du NST chez le rat, le chat et le singe (Bevan *et al.*, 1995a ; Gerfen *et al.*, 1982 ; Granata et Kitai, 1989 ; Hammond *et al.*, 1983a ; Jackson et Crossman, 1983 ; Lee *et al.*, 1988 ; Saper et Loewi, 1982 ; Scarnati *et al.*, 1987 ; Spann et Grofova, 1992 ; Sugimoto et Hattori, 1983 ; Woolf et Butcher, 1986 ; Moon Edley et Graybiel, 1983 ; Moriizumi *et al.*, 1987 ; Nomura *et al.*, 1980 ; Carpenter *et al.*, 1981 ; Lavoie et Parent, 1994a, b ; Rinvik *et al.*, 1979). Chez ces espèces, le NPP innerve le NST dans son ensemble mais l'origine précise de cette innervation reste sujette à controverses. Les neurones pédonculopontins qui se projettent sur le NST sont confinés dans la partie non-cholinergique qui entoure le pédoncule cérébelleux supérieur, appelée aire extrapyramidale mésencéphalique ou MEA (Lee *et al.*, 1988 ; Rye *et al.*, 1987). Néanmoins, il semblerait que les neurones cholinergiques de la région latérale du NPP ainsi que les neurones non cholinergiques (GABAergique et glutamatergique) de l'aire extrapyramidale médiale innervent le NST et forment des synapses majoritairement sur les dendrites mais aussi sur le soma du noyau (Jackson et Crossman, 1981b ; Hammond *et al.*, 1983a ; Sugimoto *et al.*, 1984 ; Lavoie *et al.*, 1994b ; Bevan *et al.*, 1995a). Ces études mettent l'accent sur la nature cholinergique des projections pédonculo-subthalamiques (Parent et Hazrati, 1995b).

L'implication de l'acétylcholine dans la projection pédonculo-subthalamique est soutenue par le fait que l'on trouve de nombreuses fibres et terminaisons immunoréactives à la choline acetyltransferase (ChAT) chez le rat (Woolf et Butcher, 1986 ; Spann et Grofova, 1992) et l'humain (Mesulam *et al.*, 1992) qui devraient être d'origine pédonculopontine dans le NST.

La projection réciproque qui lie le NST et le NPP pourrait relayer les informations des ganglions de la base au tronc cérébral et à la moelle épinière *via* les régions locomotrices mésencéphaliques. Des données sont disponibles chez le chat sur l'organisation ultrastructurale de la

projection pedonculo-subthalamique (Moriizumi *et al.*, 1987). Certains des neurones post-synaptiques ont été identifiés comme des neurones de projection subthalamo-pallidaux et la microscopie électronique fournit la preuve de la convergence des entrées issues du NPP, du GP et du cortex sur les neurones du NST qui projettent vers le GP, le NPP et la SN (Moriizumi *et al.*, 1987).

D'un point de vue fonctionnel, le NPP est impliqué dans la facilitation de la locomotion (Grillner, 1981) ainsi que dans l'induction de changements au niveau cardiovasculaire et cardiaque observés pendant les exercices (Cohen et Wang, 1959 ; Eldridge *et al.*, 1985). Des études électrophysiologiques indiquent que le NPP est impliqué dans la régulation motrice des comportements (Brown *et al.*, 1979 ; Coles *et al.*, 1989 ; Garcia-Rill, 1986, 1991). Le NPP serait capable de moduler l'activité des neurones du NST (Hammond *et al.*, 1983a) et d'autres structures des ganglions de la base (Scarnati *et al.*, 1987).

Chez le rat anesthésié, l'acétylcholine active les neurones du NST, probablement directement, via des récepteurs muscariniques (Feger *et al.*, 1979). In vitro, la muscarine inhibe les transmissions GABAergiques et glutamatergiques via les récepteurs muscariniques de type M3 pré-synaptiques. Cette inhibition est plus efficace sur la transmission GABAergique (Shen *et al.*, 2000). Une autre étude montre que l'action activatrice de l'acétylcholine pourrait s'effectuer via des récepteurs M3 post-synaptiques (Flores *et al.*, 1996). D'autre part, la lésion du NPP induit une augmentation de la fréquence de décharge des neurones du NST, potentiellement *via* la diminution de l'activité des neurones de la SNc (Hammond *et al.*, 1983a ; Breit *et al.*, 2005).

2.1.6. Afférences sérotoninergiques

Le NST reçoit une innervation sérotoninergique en provenance du noyau dorsal du Raphé (Mori *et al.*, 1985 ; Woolf *et al.*, 1986 ; Canteras *et al.*, 1990 ; Lavoie *et al.*, 1990). Chez le rat, cette innervation est diffuse,

tandis que chez le primate, elle est très dense et plus concentrée dans les régions ventrales et médianes du NST (Mori *et al.*, 1985). Cette innervation est issue de collatérales de neurones innervant également d'autres structures des ganglions de la base chez le primate (Lavoie *et al.*, 1990). L'organisation topographique des efférences du noyau dorsal du raphé a été rapportée chez le rat : le secteur rostral du noyau se projette sur les ganglions de la base, notamment le NST, et le secteur caudal projette ses fibres vers l'hippocampe (Canteras *et al.*, 1990 ; Imai *et al.*, 1986). Les investigations biochimiques révèlent des concentrations significatives de 5-hydroxytryptamine (5-HT) et de son métabolite principal l'acide acétique indole 5-hydroxy (5-HIAA), dans le NST chez le rat (Palkovits *et al.*, 1974 ; Saavedra, 1977), l'humain et le primate non-humain (Cross et Joseph, 1981). Les études de fixation autoradiographique (« binding ») révèlent la présence de récepteurs 5-HT₁ dans cette structure chez le macaque (Stuart *et al.*, 1986).

D'un point de vue fonctionnel, la sérotonine (ou 5-hydroxy-tryptamine) module directement et indirectement l'activité du NST. En effet, d'une part, la sérotonine active directement les neurones du NST *via* les récepteurs 5-HT_{2C} et 5-HT₄ (Flores *et al.*, 1995 ; Stanford *et al.*, 2005 ; Xiang *et al.*, 2005). D'autre part, la sérotonine agit de façon pré-synaptique en inhibant la transmission glutamatergique et GABAergique *via* les récepteurs 5-HT_{1B} (Shen et Johnson, 2008). L'inhibition est plus efficace sur la transmission glutamatergique. Également, la lésion du noyau dorsal du raphé entraîne une augmentation de la décharge des neurones du NST ainsi qu'une augmentation de la proportion de neurones déchargeant en bouffées (Liu *et al.*, 2007).

2.1.7. Autres afférences

Le NST reçoit également des afférences mineures de l'hypothalamus (Groenewegen *et al.*, 1990a ; Peyron *et al.*, 1998), de la zona incerta, (Groenewegen *et al.*, 1990a), du locus coeruleus (Carpenter *et al.*, 1981),

du lit de la strie terminale (Dong *et al.*, 2000), du noyau tegmental dorsolatéral (Bevan *et al.*, 1995a), du noyau réticulé du thalamus, du complexe parabrachial et enfin de l'amygdale, (Canteras *et al.*, 1990), plus précisément du noyau central amygdaloïde (pour revue : Lambert *et al.*, 2012). Des afférences en provenance du « core » du noyau accumbens, du noyau caudé et du putamen ont également été rapportées (Lambert *et al.*, 2012).

2.2. Les efférences

Les neurones du NST projettent massivement leurs axones vers le complexe pallidal et la SNr et moins vers le striatum et la SNc.

Les neurones du NST présentent d'importantes différences hodologiques en fonction de leur topographie. Les neurones du NST qui projettent leurs axones vers le putamen et le GPe abondent dans les deux tiers dorsolatéraux du NST. Ceux qui se projettent vers le noyau caudé et le GPi/SNr sont pour la plupart confinés au tiers ventromédian du noyau. Des cellules de l'hypothalamus latéral et quelques cellules de la partie médiane du NST se projettent sur l'ATV alors que les projections de la partie latérale du NST sont dirigées vers la substance noire (Groenewegen et Berendse, 1990b). Ainsi, les neurones du NST localisés dorsolatéralement semblent cibler principalement les régions des ganglions de la base concernées par des traitements d'informations de type sensorimoteur, les neurones de la partie ventromédiane par des traitements d'informations de type associatif et les neurones du coin médian du noyau influenceraient principalement les aires qui traitent des informations de type limbique (Parent et Hazrati, 1995a, b).

Néanmoins, chez le rat, les axones du NST produisent des collatérales qui partent à la fois en direction de la SNr, du GP et de l'EP (Hammond et Yelnik, 1983 ; Kita *et al.*, 1983) et ces projections interagissent au travers des collatérales d'axones extrinsèques et intrinsèques au NST (Kita *et al.*, 1983 ; Van der Kooy et Hattori, 1980). Chez le primate, le degré de collatéralisation est plus faible (Carpenter *et al.*, 1981 ; Nakano *et al.*, 1990 ; Nauta et Cole, 1978 ; Smith *et al.*,

1990). Chez le singe écureuil, 10% des neurones du NST émettent des collatérales en direction du striatum et de la SN et 10-20% des neurones émettent des collatérales en direction du pallidum et de la SN (Parent et Smith, 1987). De plus, les neurones du NST qui se projettent en direction du noyau caudé et du putamen se situent dans différents secteurs du NST, de même que les neurones se projetant en direction du GPe et du GPi (Carpenter *et al.*, 1981 ; Nakano *et al.*, 1990 ; Parent et Smith, 1987). Ainsi, contrairement à la configuration murine du NST, sa configuration chez le primate semble lui permettre d'influencer ses cibles par des sous-systèmes séparés.

2.2.1. Efférences subthalamo-nigrales

Chez les non primates, de nombreuses études ont prouvé l'existence des projections subthalamo-nigrales (Nauta et Cole, 1978 ; Hammond *et al.*, 1978a ; Rouzaire-Dubois *et al.*, 1984 ; Ricardo, 1980 ; Kanazawa *et al.*, 1976 ; Van der Kooy et Hattori, 1980 ; Chang *et al.*, 1984 ; Gerfen *et al.*, 1982 ; Groenewegen et Berendse, 1990a, b ; Hammond et Yelnik, 1983 ; Kita *et al.*, 1983 ; Kita et Kitai, 1987). Les arborisations axonales issues des neurones de projection du NST sont particulièrement nombreuses dans la partie rostrale de la SN.

Les études chez le rat, le chat et le singe montrent que les projections subthalamo-nigrales forment un réseau complexe de fines collatérales d'axones (Kita *et al.*, 1983 ; Kita et Kitai, 1987 ; Nauta et Cole, 1978 ; Smith *et al.*, 1990). Une distribution de zones similaire caractérise aussi l'arborisation terminale des projections striato-nigrées chez le rat (Gerfen, 1985) et le singe (Parent et Hazrati, 1994, 1995a, b). Ces découvertes indiquent que le striatum et le NST ont tous deux des représentations multiples au niveau de la SNr (Parent et Hazrati, 1995b).

De plus, les boutons subthalamo-nigrés sont similaires aux terminaisons subthalamo-pallidales chez le rat (Kita et Kitai, 1987 ; Deniau *et al.* 1978 ; Hammond et Yelnik, 1983 ; Kita *et al.*, 1983 ; Van der Kooy et Hattori, 1980). Une similarité frappante entre l'innervation du GPi et de la SNr est l'arborisation périsonotique des fibres du NST

sur une seule cellule pallidale ou nigrale (Hazrati et Parent, 1992a, b). Malgré le fait que des terminaisons subthalamiques sont observées autour des corps cellulaires des neurones pallidaux et nigraux (Kita et Kitai, 1987 ; Rinvik et Ottersen, 1993), les dendrites sont la cible principale des entrées du NST (Parent et Hazrati, 1995a, b).

Chez le primate, la SNr est l'une des principales cibles du NST (Carpenter et Strominger, 1967 ; Whittier et Mettler, 1949). Les projections subthalamo-nigrales sont organisées selon une topographie médio-latérale et dorso-ventrale, respectant les territoires moteur, associatif et limbique (Kita *et al.*, 1987; Groenewegen *et al.*, 1990a; Smith *et al.*, 1990; Parent *et al.*, 1995b; Joel *et al.*, 1997). Malgré le fait qu'une large majorité des fibres subthalamo-nigrales aboutissent dans la SNr, certaines fibres remontent le long des colonnes de cellules dopaminergiques de la SNc qui envahissent la SNr. Cela suggère que le NST pourrait influencer à la fois les cellules dopaminergiques et les cellules non dopaminergiques de la SN (Smith *et al.*, 1990). Les neurones du bord médian du NST se projettent sur l'aire tegmentale ventrale (ATV) et les portions adjacentes de la SNc (Parent et Hazrati, 1995b.). Ainsi, à travers leur projection sur les cellules dopaminergiques de l'ATV, les neurones du bord médian du NST peuvent influencer la voie dopaminergique mésolimbique montante qui se dirige vers le striatum ventral (territoire striatal limbique) (Groenewegen et Berendse, 1990a ; Smith *et al.*, 1990). Récemment, Watabe-Ushida *et al.* (2012) ont montré que l'ATV et la SNc sont reliées à l'hypothalamus latéral et au NST, respectivement. Les projections des neurones subthalamiques en direction des neurones dopaminergiques de la SNc et de l'ATV sont en lien avec la présence de dopamine au niveau des varicosités axonales du NST (Brown *et al.*, 1979). Des récepteurs dopaminergiques de type 4 présynaptiques (D4) seraient en jeu dans ces liaisons (Flores *et al.*, 1999 ; Floran *et al.*, 2004).

L'activation pharmacologique du NST induit majoritairement une augmentation de la fréquence de décharge des neurones de la SNr. Par contre, elle induit autant d'inhibition que d'activation des neurones de la

SNc (Robledo *et al.*, 1990). Dans une autre étude, la stimulation du NST par une seule impulsion induit tout d'abord une diminution de la fréquence de décharge et du nombre de bouffées des neurones dopaminergiques de la SNc puis une augmentation du nombre de bouffées avec un retour à la normale de la fréquence de décharge (Smith *et al.*, 1992). Parallèlement, elle induit une augmentation précoce et transitoire de la fréquence de décharge des neurones GABAergiques de la SNr (Smith *et al.*, 1992). Cette inhibition pourrait être due à l'excitation de fibres de passage striato-nigrales ou pallido-nigrales. En effet, une étude *in vitro* a montré que la stimulation du NST active et inhibe les neurones dopaminergiques. L'inhibition serait soit monosynaptique, liée à la stimulation de fibres de passage, soit disynaptique, liée à l'activation de neurones GABAergiques de la SNr (Iribe *et al.*, 1999). Ces résultats confirment que le NST exerce une double action sur les neurones dopaminergiques consistant en une action directe et une action indirecte via les neurones de la SNr.

Le NST participe au contrôle des fonctions oculomotrices à travers son action sur la SNr (pour revue, voir : Parent et Hazrati, 1995b). La SNr est principalement liée à des comportements moteurs de type associatifs complexes, particulièrement ceux qui impliquent certains aspects du contrôle des mouvements des yeux. Les neurones du NST qui se projettent en direction de la SNr sont pour la plupart confinés dans le secteur ventromédian du NST. Cette région est connue pour recevoir les projections des champs visuels frontaux (principaux et supplémentaires). Ces circuits qui relient les régions des champs visuels frontaux, le NST ventral et la SNr sont impliqués dans les mouvements oculomoteurs (saccadiques) contingents à la récompense et/ou dus à des processus mnésiques complexes (Berthoz et Petit, 1996).

Les fonctions oculomotrices sont en partie contrôlées par la voie caudo-nigro-colliculaire. La SNr est connue pour exercer une inhibition GABAergique tonique sur les neurones du colliculus supérieur. Lors des mouvements de saccades oculaires, cette inhibition est supprimée de manière transitoire par l'inhibition GABAergique provenant du noyau caudé. Une telle désinhibition se produit quand l'animal tente de réaliser

une saccade volontaire pour voir ou revoir les cibles. Le NST envoie, lui, un signal excitateur à la SNr qui en retour exerce une inhibition tonique des bouffées de cellules qui donnent lieu aux saccades dans le colliculus supérieur. Donc, contrairement à la connexion caudo-nigrée qui jouerait un rôle dans l'initiation de saccades par un mécanisme désinhibiteur, le NST pourrait agir pour supprimer les mouvements des yeux. Ce mécanisme suppressif interviendrait dans le maintien de la position oculaire, sous des circonstances spécifiques, ou dans le retour vers une fixation du regard après exécution d'une saccade oculaire. Une telle fonction serait sous le contrôle excitateur du cortex (champs visuels frontaux).

2.2.2. Efférences subthalamo-pallidales

Les neurones de la région rostrolatérale du NST se projettent en direction du GPe. Les fibres qui se projettent du NST vers le GPe sont issues des fibres afférentes du GPe. Elles forment ainsi une boucle de rétrocontrôle, aussi appelée circuit réciproque pallido-subthalamo-pallidal. La région caudomédiane du NST envoie quand à elle des axones en direction du GPi/EP (pour revue, voir Parent et Hazrati, 1995b). Les neurones qui se projettent en direction du PV sont principalement trouvés dans le coin médian du NST (Nauta et Cole, 1978 ; Smith *et al.*, 1990). Le NST présente des connections réciproques avec le PV (Nauta et Cole, 1978 ; Haber *et al.*, 1985, Turner *et al.*, 2001), qui pourraient impliquer des récepteurs NMDA au niveau du PV (Turner *et al.*, 2001).

Les études de double marquage antérograde chez le primate révèlent que les bandes subthalamiques et striatales sont largement enchevêtrées les unes aux autres dans chaque segment pallidal. Un examen fin du chevauchement de ces bandes révèle un haut degré de convergence des entrées striatales et subthalamiques sur un seul neurone pallidal dans chaque segment du pallidum (Hazrati et Parent, 1993 ; Kita et Kitai, 1991 ; Parent et Hazrati, 1993). De manière intéressante, le striatum comme le NST hérite d'afférences corticales massives. Ces informations corticales pourraient être intégrées au niveau des neurones

pallidaux individuellement du fait que les deux structures envoient des fibres qui convergent au niveau des neurones pallidaux (Parent et Hazrati, 1995b).

Une différence majeure entre les entrées du NST et celles du striatum est que les fibres striato-pallidales se prolongent en direction rostrocaudale et innervent de manière hétérogène le pallidum tandis que les fibres subthalamo-pallidales se prolongent caudorostralement et l'innervent plus uniformément (Hazrati et Parent, 1992a, b), mais des études plus récentes ont montré que les terminaisons subthalamiques pouvaient également être focalisées (Parent et Hazrati, 1995b ; Sato *et al.*, 2000) et apparaître selon une topographie spécifique (Shink *et al.*, 1996 ; Smith *et al.*, 1998). Une autre différence concerne les neurotransmetteurs utilisés par les deux afférences pallidales (GABA vs. glutamate).

L'activation pharmacologique du NST induit majoritairement une augmentation de la fréquence de décharge des neurones du GP et de l'EP (Robledo *et al.*, 1990). La stimulation du NST *in vitro* induit également une activation des neurones du PV (Turner *et al.*, 2001). Selon une étude *in vitro* réalisée sur des tranches de cerveaux, les connexions NST/GP pourraient aussi impliquer des récepteurs glutamatergiques de type mGlu3 qui interviendraient dans la diminution des activations GABAergiques et glutamatergiques du GP (Matsui et Kita, 2003).

Les entrées corticales motrices ciblent les neurones du NST qui se projettent préférentiellement sur le GPe (Parent et Hazrati, 1995b). Ainsi, chez le primate, le NST ne semble pas fournir de route directe pour l'information corticale motrice vers les stations de sortie des ganglions de la base. De manière différente à la situation du primate, il existe chez le rat, une preuve électrophysiologique d'une projection directe des neurones du cortex moteur sur ceux du NST qui se projettent sur l'EP. De plus, les stimulations corticales produisent une très forte action excitatrice qui envahit l'intégralité du NST, activant tous ses neurones de projection efférents (Parent et Hazrati, 1995b).

2.2.3. Efférences subthalamo-striatales

Les projections subthalamo-striatales sont rares comparées aux projections subthalamo-pallidales ou subthalamo-nigrales (Kita et Kitai, 1987 ; Smith *et al.*, 1990). Les neurones du NST qui se projettent sur le noyau caudé et ceux qui se projettent sur le putamen sont localisés dans les portions ventromédianes et dorsolatérales du NST respectivement (Nauta *et al.*, 1978 ; Parent et Smith, 1987 ; Smith *et al.*, 1990). Chez le rat, les neurones de la région latérale du NST innervent le striatum dorsal, alors que les neurones de la région médiane innervent la partie rostro-médiane du striatum ainsi que la partie latérale du noyau accumbens (Ricardo, 1980 ; Groenewegen *et al.*, 1990b).

Chez le rat, les fibres subthalamo-striatales ciblent les cellules somatostatinerghiques du striatum (Staines, 1988). Leur nature glutamaterghique pourrait permettre aux projections subthalamo-striatales de compléter l'action excitatrice des afférences corticales et thalamiques dans la régulation de l'activité des neurones striataux.

2.2.4. Efférences subthalamo-corticales

Les approches anatomiques (marquages rétrogrades et antidromiques) et électrophysiologiques montrent que le NST innerve les cortex sensori-moteurs et préfrontaux et sa projection la plus dense se termine au niveau des aires motrices orofaciales chez le rat (Parent et Hazrati, 1995b).

La boucle cortico-subthalamo-corticale est distribuée topographiquement avec une correspondance des fibres afférentes et efférentes corticales au niveau du NST chez le rat (Degos *et al.*, 2008). Cette boucle serait impliquée dans l'émergence d'activités synchronisées anormales et d'une perte de la sélectivité fonctionnelle dans le circuit des ganglions de la base, chez les épileptiques et chez les Parkinsoniens (pour revue, voir Jenkinson et Brown, 2012).

2.2.5. Autres efférences

L'étude d'imagerie réalisée par Lambert *et al.*, (2012) chez l'humain, révèle également que les fibres issues du NST se projettent en direction du noyau caudé et du putamen, du cortex temporal, du cortex sensoriel primaire, du cortex moteur primaire, du cortex préfrontal dorsolatéral, du cortex préfrontal médian, des aires extrapyramidales mésencéphaliques, des noyaux pontins, mésopontins et pédonculopontins, de l'hypothalamus, de la zona incerta, de la substantia innominata, du noyau du raphé, du groupe ventral respiratoire et des noyaux du thalamus mediodorsal, centromédian, ventro-antérieur, ventrolatéral, et réticulé et de la moelle épinière (**Fig. 16**). Les projections subthalamo-thalamiques semblent être majoritaires en termes fonctionnels dans cette étude réalisée en tractographie par IRM.

La multitude des connexions mises en évidence reflète le rôle hautement intégrateur du NST au niveau du traitement de l'information cérébrale.

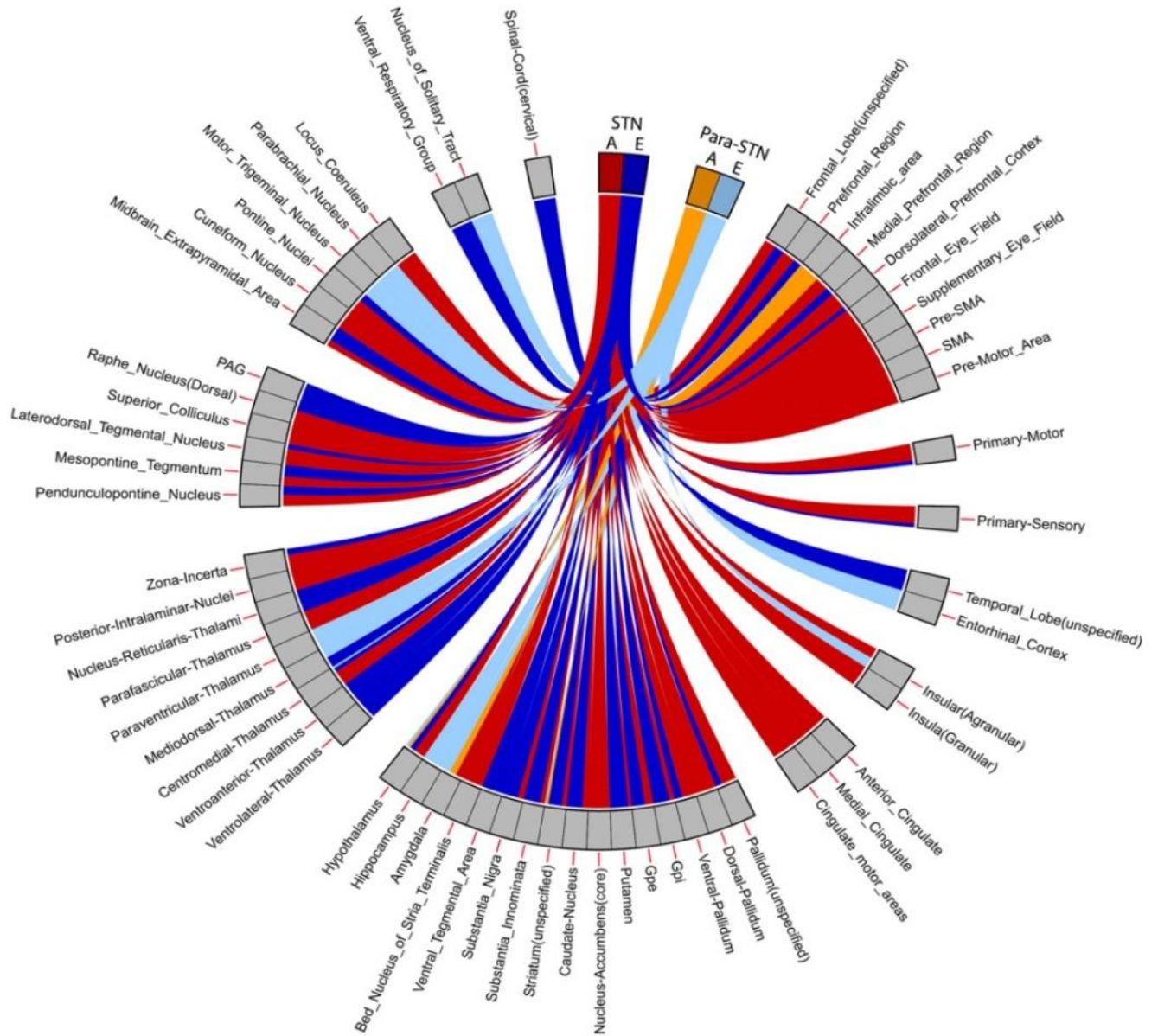


Figure 16. Schéma des afférences (A) et efférences (E) du NST et du noyau parasubthalamique chez le mammifère, d'après Lambert *et al.*, 2012.

La largeur des voies est proportionnelle en fonction de données obtenues par une méthode d'imagerie cérébrale qui permet d'évaluer le poids des connexions (tractographie par IRM).

3. Aspects fonctionnels du NST

Le NST a été étudié en premier lieu pour son influence sur les aspects moteurs des comportements. Après la découverte de son hyperactivité dans la maladie de Parkinson (Miller et DeLong, 1987 ; Bergman *et al.*, 1994 ; Hassani *et al.*, 1996 ; Wichmann et Soares, 2006 ; Breit *et al.*, 2007 ; Remple *et al.*, 2011), de nombreuses études ont montré son implication dans l'inhibition des comportements (pour revue, voir : Eagles *et al.*, 2010).

L'inhibition comportementale se définit comme un contrôle exercé sur les comportements (i.e. inhibition motrice, résistance à la tentation, attente de gratifications, contrôle de l'impulsivité) (Harnishfeger, 1995). Néanmoins, l'effet de la lésion du NST sur l'impulsivité de choix (attente des gratifications) va dans le sens contraire de celui sur l'impulsivité d'action (inhibition d'une réponse en préparation) et ces résultats indiquent que l'implication du NST dans l'inhibition de comportements stratégiques serait permis par l'activation de réseaux différents de ceux impliqués dans l'inhibition de comportements moteurs et dans l'impulsivité d'action (Cardinal *et al.*, 2004 ; Winstanley *et al.*, 2005). De plus, ces résultats distincts suggèrent que le NST pourrait avoir une activation spécifique en fonction du moment du comportement : lors de la préparation et de l'exécution de la tâche vs. lors de l'attente d'un résultat.

Le NST est également impliqué dans les processus motivationnels et dans le renforcement incitatif des récompenses. De manière intéressante, le NST peut avoir des effets opposés sur la motivation pour les récompenses naturelles et les drogues d'abus (Baunez *et al.*, 2005 ; Rouaud, Lardeux *et al.*, 2010).

3.1. Au niveau des fonctions motrices

D'un point de vue électrophysiologique, chez le singe, l'activité des neurones du noyau subthalamique est modulée par des mouvements passifs de différentes parties controlatérales du corps (Matsumura *et al.*,

1992; Wichmann *et al.*, 1994a). Les réponses neuronales sont majoritairement relatives aux mouvements articulaires, mais certaines peuvent également être déclenchées par le contact. La plupart des réponses sont spécifiques d'une articulation. Certaines réponses peuvent être déclenchées par le mouvement de deux articulations, dans ce cas, ces deux articulations sont adjacentes et la réponse induite est nettement plus forte pour l'une que pour l'autre. Les neurones du NST réagissent également aux mouvements volontaires d'extension et de flexion du coude, majoritairement par une augmentation d'activité. Environ un tiers des neurones sont activés par l'extension du bras, un tiers par la flexion et un tiers par les deux (Wichmann *et al.*, 1994a). La réponse neuronale commence autour du début du mouvement.

Chez le singe et le chat, des neurones du NST réagissent au relâchement d'un levier (Matsumura *et al.*, 1992; Cheruel *et al.*, 1996). Chez le singe, des réponses phasiques autour du relâchement du levier de type excitation, inhibition ou une combinaison des deux sont observées ainsi que des réponses préparatoires commençant une seconde avant (Matsumura *et al.*, 1992). Chez le chat effectuant une tâche de temps de réaction, la plupart des neurones répondent par une activation. Les réponses commencent très rapidement après le stimulus annonçant le relâchement lorsque le délai est court et est centré sur le relâchement. Lorsque le chat doit attendre plus longtemps pour relâcher le levier après le stimulus, la réponse neuronale est également retardée (Cheruel *et al.*, 1996). Ces résultats indiquent que le NST est impliqué dans la préparation et l'initiation du mouvement.

Les études électrophysiologiques chez le rat suggèrent que les projections efférentes du NST contrôlent l'initiation du mouvement en mettant en place les conditions physiologiques (i.e., potentiel membranaire ou effets modulateurs sur la transmission synaptique) des neurones pallidaux et nigraux à un niveau approprié avant l'arrivée des signaux striataux (Kita et Kitai, 1991). Des études chez le rat montrent également que les neurones du NST réagissent lors de mouvements. En effet, les neurones du NST sont activés lors de l'exploration spontanée d'une arène, lors d'une marche forcée sur un tapis roulant (Shi *et al.*,

2004), ou lorsque des mouvements stéréotypés sont induits par l'injection d'amphétamine ou d'apomorphine (Olds *et al.*, 1999).

D'un point de vue comportemental, l'implication du NST dans les processus moteurs est connue depuis longtemps. En effet, Whittier (1947) rapporte que l'atteinte unilatérale du NST provoque un hémiballisme chez l'Homme (trouble hyperkinétique se traduisant par des mouvements involontaires du bras controlatéral). Cet effet a par la suite été reproduit expérimentalement chez le primate, la lésion unilatérale du NST induisant également des dyskinésies (Whittier et Mettler 1949 ; Hammond *et al.*, 1979). Chez le marmouset, la lésion unilatérale du NST produit des mouvements anormaux des membres controlatéraux, une asymétrie posturale, ainsi que des symptômes non latéralisés tels qu'une hyperactivité locomotrice et des mouvements de protrusion de la langue (Andren *et al.*, 1995). Des lésions plus ciblées, touchant uniquement 4 % du contingent neuronal, suffisent à produire des dyskinésies transitoires touchant majoritairement les parties proximales des membres (hanches et épaules) (Hamada et DeLong 1992).

Chez le rat, la lésion unilatérale du NST induit une asymétrie posturale (la tête et la queue de l'animal sont tournées vers le côté controlatéral à la lésion), ainsi que des rotations controlatérales (Kafetzopoulos et Papadopoulos 1983; Murer *et al.*, 1995; Blandini *et al.*, 1999; Henderson *et al.*, 1999). De plus, cette lésion induit des mouvements transitoires hyperkinétiques de la patte controlatérale au cours des premières heures postopératoires (Henderson *et al.*, 1999). Cette lésion unilatérale du NST induit également une forte augmentation du nombre de réponses anticipées sans toutefois entraîner de modification des temps de réaction (TR) dans un test de TR de choix dans lequel les animaux doivent placer leur museau dans un trou en fonction de l'intensité du stimulus présenté (Phillips *et al.*, 1999), ainsi que dans un test de TR avec délai (Florio *et al.*, 2001). Chez le primate, la stimulation unilatérale induit des dyskinésies des membres controlatéraux ressemblant à l'hémiballisme et qui cessent dès l'arrêt de la stimulation (Beurrier *et al.*, 1997). De plus, la SHF unilatérale, appliquée

au niveau de la région antérieure du NST, diminue les stéréotypies induites par l'injection de bicuculline dans le GPe ipsilatéral (Baup *et al.*, 2008). Ces stéréotypies, induites par l'injection de bicuculline dans le secteur limbique du GPe, sont considérées comme étant un modèle de troubles obsessionnels compulsifs (TOC). Chez le rat, dans un test de TR de choix, la stimulation unilatérale du NST n'induit aucun effet significatif sur les performances des rats (Darbaký *et al.*, 2003). Une autre étude montre qu'à faible intensité la SHF induit une diminution des réponses prématurées uniquement à haute fréquence, sans toutefois modifier les TR (Desbonnet *et al.*, 2004). D'autre part, la stimulation unilatérale induit des déficits moteurs dont l'apparition et la sévérité dépendent de l'intensité de la stimulation avec, par ordre d'apparition, des dyskinésies oro-faciales, des dyskinésies axiales avec un biais du côté controlatéral, des dyskinésies de la patte antérieure accompagnées de l'aggravation des dyskinésies axiales et, finalement, des rotations controlatérales (Boulet *et al.*, 2006). Les rotations controlatérales induites par la stimulation haute fréquence (SHF) sont diminuées par l'injection systémique d'antagonistes des récepteurs D1 et/ou D2 et par l'injection d'antagonistes des récepteurs D2 dans le striatum. Elles sont par contre aggravées par l'injection d'antagonistes D2 dans la substance noire (Bergmann *et al.*, 2004).

Les injections bilatérales n'entraînent pas d'asymétrie posturale. La lésion bilatérale du noyau subthalamique chez le rat induit une augmentation du nombre de relâchements précoces du levier qui reflète une incapacité à attendre, ainsi qu'une diminution des TR dans un test de TR simple (Baunez *et al.*, 1995). La lésion du NST induirait donc une élévation du nombre de mouvements involontaires comme ceux liés à la posture du corps et une diminution de la persévérance des mouvements volontaires.

Malgré l'évidence de l'implication du NST au niveau des comportements moteurs, l'influence directe du NST sur ces comportements n'est pas bien établie. Des microstimulations électriques des neurones du NST n'ont pas d'effet observable sur le comportement des primates

contrairement aux microstimulations électriques appliquées au striatum qui peuvent modifier le comportement (Parent et Hazrati, 1995b). Ainsi, le NST ne semble pas influencer directement le comportement moteur. Son action sur le contrôle des mouvements et son implication dans les mouvements anormaux semble s'exercer au travers de circuits multisynaptiques impliquant d'autres systèmes neuronaux. Une comparaison de la prééminence relative des projections efférentes du NST indique que ce noyau agit principalement sur les structures de sortie des ganglions de la base (Parent et Hazrati, 1995b).

L'influence du NST sur les comportements moteurs est modulée à la fois par le glutamate, le GABA, la dopamine et la sérotonine. L'injection unilatérale d'agonistes des récepteurs métabotropiques du glutamate induit des rotations du côté controlatéral (Kaatz et Albin, 1995). Mais l'injection unilatérale d'agoniste des récepteurs ionotropiques induit des rotations du côté ipsilatéral (Delf *et al.*, 1995). Tout comme l'injection d'agonistes des récepteurs glutamatergiques métabotropiques, l'injection unilatérale d'agonistes GABA (muscimol) dans le noyau subthalamique du rat induit une asymétrie posturale controlatérale avec flexion du tronc ainsi que des rotations controlatérales (Scheel-Kruger *et al.*, 1981; Murer et Pazo 1993; Dybdal et Gale 2000; Mehta et Chesselet 2005). De plus, l'injection bilatérale de picrotoxine (antagoniste des récepteurs GABA-A) peut induire une sédation et un certain degré de catalepsie (Scheel-Kruger *et al.*, 1981). Chez le chat, l'injection bilatérale de picrotoxine dans le NST induit un syndrome dyskinétique oro-facial avec des mouvements involontaires des oreilles, des paupières et des joues et des mouvements de protrusion de la langue. Avec des doses plus fortes d'antagonistes, les animaux présentent une torsion du tronc accompagnée d'une torsion de la tête soit latéralement, soit en arrière. Les animaux présentent également une activité locomotrice anormale avec des sauts et des chutes (Spooren *et al.*, 1995). L'injection d'antagoniste GABA dans le NST diminue également la fréquence de décharge des neurones du noyau dorsal du raphé (Temel *et al.*, 2007). Chez le singe, l'injection unilatérale d'antagonistes GABA (picrotoxine ou bicuculline) reproduit les symptômes d'hémiballisme

observés après la lésion (Crossman *et al.*, 1984). De plus, chez le rat, l'injection unilatérale de bicuculline diminue les comportements de reniflement et de nettoyage et augmente les comportements de redressement et de mastication. Cette injection induit également une asymétrie et des mouvements de tête vers le côté contralatéral, ainsi que des mouvements anormaux tels que des sauts et des mouvements de flexion/extension des pattes (Perier *et al.*, 2002). Une autre étude a montré que l'injection unilatérale de bicuculline ou de picrotoxine_ toujours dans le NST_ induisait des rotations ipsilatérales mais qu'à forte dose les rotations induites étaient alors contralatérales (Murer *et al.*, 1993). D'autre part, l'injection bilatérale de muscimol (agoniste des récepteurs GABA) induit une augmentation de l'activité locomotrice avec des comportements stéréotypés de reniflement (Scheel-Kruger *et al.*, 1981).

La lésion bilatérale dopaminergique par injection de 6-OHDA dans le NST induit une augmentation des relâchements précoces du levier dans le TR simple, reproduisant ainsi les effets de la lésion excitotoxique (Baunez et Amalric, communication personnelle). Également, l'injection bilatérale d'antagonistes des récepteurs dopaminergiques de type D1 (SCH 23390) induit un état cataleptique (Hauber, 1998). L'injection unilatérale d'agonistes dopaminergiques (apomorphine) dans le noyau subthalamique induit des dyskinésies orales qui sont annulées par la co-injection d'antagonistes D1 (SCH 23390) (Parry *et al.*, 1994). De plus, la lésion unilatérale dopaminergique par injection de 6-OHDA dans le noyau subthalamique produit une asymétrie accompagnée de rigidité musculaire (Flores *et al.*, 1993).

Tout comme l'injection unilatérale d'antagonistes dopaminergiques, l'injection unilatérale d'agonistes sérotoninergiques (1-m-chlorophénylpiperazine) induit des dyskinésies oro-faciales. Ces dyskinésies sont bloquées par la co-injection d'antagonistes des récepteurs 5-HT_{2C} (miansérine, kétansérine, mésulergine et SDZ SER 082) (Eberle-Wang *et al.*, 1996). L'activation unilatérale des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2B/C} et 5-HT₃ par injection de quizapine, de MK-212 et de m-chlorophénylbiquanidine induit également des rotations

controlatérales (Belforte et Pazo 2004). L'injection bilatérale d'agonistes 5-HT_{1B} induit une augmentation de l'activité locomotrice alors que l'injection d'agoniste 5-HT_{1A} induit un changement du déplacement exploratoire des animaux (leur déplacement reste confiné à la périphérie de l'arène) (Martinez-Price et Geyer 2002).

Ces modifications pharmacologiques suggèrent donc que le rôle du NST dans le frein des commandes motrices dépendrait de sa modulation par le glutamate, le GABA, la dopamine et la sérotonine en provenance des afférences intrinsèques et extrinsèques, et des efférences du noyau (i.e. présence de récepteurs présynaptiques dopaminergiques). De plus, les effets de la sérotonine, de la dopamine et du glutamate (spécifique des récepteurs ionotropiques) semblent avoir une influence inversée sur l'activité du NST par rapport aux effets du GABA et du glutamate (spécifique des récepteurs métabotropique).

3.2. Au niveau des fonctions oculomotrices

D'un point de vue électrophysiologique, chez le singe, les neurones du NST sont activés pendant différents aspects de tâches visuo-oculomotrices (Matsumura *et al.*, 1992). En effet, certains neurones sont activés lors de la fixation de la cible. D'autres neurones sont actifs pendant les saccades vers une cible visuelle ou vers l'endroit où était la cible. Environ un tiers des neurones réagissent plus dans la première condition et un tiers dans la deuxième condition. Plus de la moitié des neurones commencent à décharger avant le début de la saccade.

Ces données suggèrent que les neurones du NST pourraient être impliqués soit dans l'initiation de la saccade suivante, soit dans l'arrêt de la saccade précédente. Ces processus d'arrêt pourraient précéder la conscience puisqu'ils précèdent la réorientation des saccades et par là même la réorientation de l'attention. Ce processus de changement attentionnel est d'ailleurs le plus souvent involontaire. La volonté de changer implique de la métacognition (ne pas être vu en train de voir par exemple). Puisque le processus d'arrêt des saccades est à la fois

intentionnel et inconscient, l'instruction du message pourrait à la fois provenir de voies ascendantes mésobasocorticales et de voies descendantes corticobasothalamocorticales.

Certains neurones du NST sont activés par les stimuli visuels, généralement situés dans le champ visuel controlatéral. De plus, dans une tâche visuo-oculomotrice chez le singe, des neurones ne réagissant que lors d'un changement de bloc ont été enregistrés (Isoda et Hikosaka 2008). Dans cette tâche, lors du même bloc, l'animal a toujours la même saccade à faire, elle devient donc automatique. Le nombre d'essais par bloc variant, le changement de bloc n'est pas prédictible et permet de voir la réactivité des neurones lorsque la saccade doit être contrôlée. La majorité des neurones "spécifiques" du changement sont activés avant la saccade et sont "sélectifs" d'un changement de saccade vers le côté controlatéral. Une tâche de go/no-go montre également qu'en majorité, ces neurones inhibent la réponse automatique de la saccade non désirée, tandis que d'autres facilitent la saccade désirée.

3.3. Au niveau des fonctions cognitives

Chez le rat, les études lésionnelles suggèrent que les connections fonctionnelles entre le cortex préfrontal médian et le NST sont nécessaires à la réalisation de tâches qui impliquent des traitements cognitifs et des traitements liés à la récompense (Dias *et al.*, 1996 ; Chudasama *et al.*, 2003 ; Baunez et Gubellini, 2010 ; Eagle *et al.*, 2008 ; Eagle et Baunez, 2010). De plus, de récentes études d'imagerie cérébrale par résonance magnétique suggèrent que chez l'humain le NST est connecté aux régions associatives du cortex qui intègrent l'information en provenance des différentes aires corticales (Aron *et al.*, 2007 ; Mathai et Smith, 2011).

3.3.1. NST et attention

Dans un test attentionnel à cinq choix qui permet d'évaluer les performances attentionnelles, la lésion du NST induit des déficits sévères sur toutes les variables mesurées (Baunez *et al.*, 1997). Ces déficits s'expriment par une diminution du nombre de réponses correctes, une augmentation du nombre d'omissions, une augmentation de la latence pour répondre correctement, des réponses prématurées et des persévérations. Ces déficits sont indépendants les uns des autres puisque la manipulation de certains paramètres de la tâche peut atténuer certains d'entre eux, sans affecter les autres. La diminution de la précision des réponses (réponses correctes/total des réponses effectuées) indique un déficit attentionnel induit par la lésion du NST.

Les effets de la lésion sont pratiquement tous reproduits par l'injection dans le NST d'un antagoniste des récepteurs N-méthyl-D-asparate (NMDA) du glutamate et par l'inactivation du NST par un agoniste GABA (muscimol) (Baunez et Robbins 1999). En particulier, la diminution de la précision des réponses est reproduite par ces manipulations pharmacologiques.

La déconnexion entre le cortex préfrontal médian et le noyau subthalamique induit également des déficits similaires à la lésion bilatérale indiquant l'importance des connexions fronto-subthalamiques dans les processus attentionnels (Chudasama *et al.*, 2003).

La stimulation à haute fréquence bilatérale du NST reproduit partiellement les mêmes déficits que la lésion. Le nombre de réponses prématurées est affecté par la lésion mais pas par la SHF du NST (Baunez *et al.*, 2007). Cependant certains déficits semblent être liés à une perturbation due à la procédure de stimulation et aux contraintes qu'elle engendre. Par contre, l'effet commun entre la lésion du NST, l'inactivation par injection de muscimol et la SHF est un nombre important de persévérations dans les réponses, suggérant un rôle du NST dans l'impulsivité d'action (Robbins, 2002).

3.3.2. NST et sélection de l'action

Dans des tests de TR de choix, la lésion du NST induit des déficits sévères (Baunez *et al.*, 2001). Il existe deux variantes de ce test. Dans la première, dès que l'animal met son museau dans le trou central, le niveau de luminosité d'un stimulus lumineux est augmenté ou diminué, lui indiquant de quel côté il devra répondre. Après un temps variable, un signal sonore indique à l'animal qu'il peut effectuer sa réponse. La luminosité retourne à un niveau intermédiaire 0,3s avant le signal sonore, permettant ainsi à l'animal de préparer sa réponse motrice. Cette variante permet donc à l'animal de savoir en avance où et quand il devra répondre. Dans la deuxième variante, le niveau de luminosité indiquant la direction de la réponse est changé en même temps que l'animal entend le signal sonore. La luminosité retourne à un niveau intermédiaire lorsque le museau de l'animal sort du trou. Dans cette variante, les animaux ont donc l'instruction au dernier moment et ne peuvent pas préparer leur réponse. Les TR sont donc normalement plus longs.

Dans ces deux variantes, la lésion du NST induit de nombreux déficits. En effet, la précision des réponses est diminuée, le nombre de réponses prématurées et le TR sont augmentés. Par contre les processus de préparation motrice impliquant une estimation temporelle (i.e. "motor readiness") ne semblent pas être affectés. De plus, les animaux lésés perdent les avantages de l'information donnée en avance dans la première variante. En effet, les TR ne sont pas plus différents dans les deux tests chez les animaux. De plus, dans la variante où les animaux disposent à l'avance de l'information sur la réponse à faire, les réponses prématurées ont tendance à être souvent effectuées du côté indiqué par le stimulus chez les animaux contrôles ; ce n'est plus le cas après la lésion du NST. Tous ces résultats indiquent une perte du bénéfice de l'information donnée en avance, qui peut résulter d'un délai dans la phase de sélection de la réponse. La lésion entraîne également un biais des réponses prématurées vers le côté qui a été récompensé dans l'essai précédent suggérant une interférence proactive.

3.3.3. NST et impulsivité

La lésion du NST augmente le nombre de réponses prématurées dans de nombreux tests de TR (Baunez *et al.*, 1995; Baunez *et al.*, 1997; Phillips et Brown 2000; Baunez *et al.*, 2001).

La lésion induit également des déficits très importants dans un test d'arrêt d'une réponse en cours d'exécution (i.e. « stop-task ») (Eagle *et al.*, 2008). Dans ce test, l'animal est entraîné à appuyer rapidement sur le levier droit après avoir appuyé sur le levier gauche. Cependant, dans 20 % des essais, un signal sonore est déclenché entre les deux appuis, à un intervalle variable, indiquant à l'animal qu'il ne doit pas appuyer sur le levier droit. L'animal doit donc arrêter la réponse engagée. La lésion du NST diminue les capacités d'arrêter la réponse engagée dans ce test. Une étude en imagerie magnétique par résonance chez l'homme a montré une activation du NST lorsque le sujet doit arrêter une réponse engagée dans un protocole comparable (Aron et Poldrack, 2006), confirmant le rôle du NST dans les processus d'inhibition nécessaires à la réalisation de cette tâche.

Dans le test de renforcement à bas rythme, les animaux doivent appuyer sur un levier pour obtenir une récompense, mais seuls les appuis ayant lieu 30 s après le dernier appui sont récompensés. Dans ce test, la lésion du NST induit une augmentation des appuis sur le levier, et une modification du pattern de réponse avec une augmentation des appuis en bouffée (Uslaner et Robinson, 2006).

La lésion du NST induit également une augmentation des appuis compulsifs dans un test d'atténuation du signal, indiquant un rôle possible du NST dans les comportements compulsifs (Winter *et al.*, 2008a). Ce résultat est en accord avec l'augmentation des persévérations induite par l'inactivation du NST dans le test attentionnel à cinq choix (Baunez *et al.*, 1997; Baunez *et al.*, 2007).

L'ensemble de ces résultats indique que la lésion du NST induit une désinhibition comportementale et suggère que le NST est impliqué dans l'impulsivité, et plus particulièrement dans l'impulsivité d'action. Cependant, dans un test de renforcement différentiel, où l'animal doit

choisir entre répondre pour une récompense petite et immédiate ou une récompense importante mais retardée, la lésion du NST induit une augmentation du nombre de réponses pour obtenir la récompense importante et retardée (Winstanley *et al.*, 2005). Ce résultat indique que la lésion du NST diminue les choix impulsifs pour favoriser une réponse induisant une forte récompense. Ainsi, le NST est impliqué de façon opposée dans la régulation de l'impulsivité d'action et de l'impulsivité de choix guidé par la récompense.

3.3.4. Autres aspects

La lésion du NST induit un déficit dans l'apprentissage de "l'autoshaping" mais ne modifie pas les performances si la lésion est faite après l'apprentissage (Winstanley *et al.*, 2005). Dans ce test, un stimulus lumineux est présenté pendant 10 secondes et est suivi de la distribution d'une récompense. Un autre stimulus lumineux est également présenté mais n'est pas suivi de la distribution d'une récompense. Ce test permet de mesurer l'approche du stimulus associé à la récompense pendant sa présentation par rapport à l'approche du stimulus non associé à la récompense. Les animaux lésés n'approchent plus le stimulus conditionné lorsque la récompense est omise. Ces résultats indiquent que le rôle du NST pourrait être de diminuer l'extinction du comportement après acquisition d'associations entre un stimulus discret et une récompense.

Les effets de la lésion du NST ont également été étudiés dans un test où, dans un premier temps, l'appui sur un levier suite à l'apparition d'une lumière entraîne la distribution d'une récompense et l'appui sur le levier suite à un stimulus sonore entraîne un choc électrique, et, dans un second temps, la règle est inversée. La lésion du NST facilite l'apprentissage de la nouvelle règle, suggérant un rôle du NST dans le maintien des règles déjà acquise. Par contre, si des délais sont introduits entre le stimulus et l'accessibilité au levier, les performances des animaux lésés sont diminuées, indiquant un déficit de mémoire de travail (El Massioui *et al.*, 2007).

La stimulation à haute fréquence du NST augmente aussi le temps d'immobilité dans un test de nage forcée indiquant un rôle possible du NST dans le stress (Temel *et al.*, 2007). Néanmoins, la lésion du NST ne modifie pas la performance dans les tests de labyrinthe en croix surélevé (Klein *et al.*, 2010) qui donnent une mesure de l'anxiété des rats.

3.4. Au niveau des fonctions motivationnelles

D'un point de vue électrophysiologique, les premières réponses neuronales motivationnelles ont été observées par Matsumara *et al.* (1992) chez le singe. Ils ont en effet enregistré des neurones réagissant uniquement lors de la fixation de la cible étant suivie par l'obtention de la récompense. Également chez le singe, Darbaky *et al.* (2005) ont montré que des neurones du NST réagissent lors de l'anticipation et/ou après l'obtention de la récompense. De la même manière, il a été montré chez le rat que des neurones du NST réagissent à l'obtention de la récompense et aux stimuli incitatifs de la tâche (Teagarden *et al.*, 2007).

Plus récemment, Lardeux *et al.* (2009) ont montré que les neurones du NST sont activés de manière similaire ou exclusive lors des indices qui prédisent la magnitude de la récompense (solution de sucre 32% vs. 4%). Les neurones du NST présentent des pics de décharges corrélés à l'activité des rats dans des tâches d'accès à la récompense (Lardeux *et al.*, 2009). Les neurones du NST sont actifs lors de l'attente (entre l'apparition de l'indice visuel et l'obtention de la récompense) en fonction de la valeur incitative de la récompense. En effet, des taux de décharge plus élevés étaient observés pour les essais vers les récompenses pour lesquelles les rats faisaient les déplacements les plus rapides vers la mangeoire (sucrose 32% vs. sucre 4% et sucre 32% vs. cocaïne). De plus, la quantité de neurones codant uniquement pour le sucre était supérieure à celle de neurones codant uniquement pour la cocaïne. Notons que la cocaïne est connue pour ne pas être aussi renforçante que le saccharine chez une majorité d'animaux (Lenoir *et al.*, 2007).

De plus, dans cette étude, les neurones du NST sont majoritairement actifs lors des erreurs de relâchement prématuré avant l'arrêt de l'indice sonore. Également, les neurones du NST s'activent lors de l'apparition du stimulus lumineux, lors de l'audition du signal sonore, lors du relâchement du levier et lors de l'entrée dans la mangeoire. De plus, alors que les indices lumineux induisent une inhibition des décharges neuronales, les indices sonores, les réponses de relâchement du levier et les entrées dans la mangeoire induisent plutôt une excitation des neurones. Ainsi, les réponses des sous-populations de neurones du NST similaires, exclusifs ou sélectifs d'un type de récompense sont corrélées dans le temps avec l'attente, l'accès et les erreurs de relâchement précoce du levier (qui correspondent à des erreurs d'anticipations) (Lardeux *et al.*, 2009).

D'un point de vue comportemental, le NST est impliqué dans la motivation incitative. Sa lésion ou sa stimulation haute fréquence (SHF) diminuent la motivation pour la cocaïne et augmentent la motivation pour le sucre (Baunez *et al.*, 2002, 2005 ; Rouaud, Lardeux *et al.*, 2010).

Dans le test de TR à cinq choix, l'augmentation du nombre de persévérations induit par la lésion du NST suggère une hausse de la motivation (Baunez *et al.*, 1997). De plus, chez l'Homme, des cas cliniques de lésion dans le noyau subthalamique ayant entraîné de l'hyperphagie, de l'hypersexualité ou une exaltation de l'humeur ont été rapportés, renforçant l'idée que le NST pourrait être impliqué dans les processus motivationnels (Trillet *et al.*, 1995 ; Absher *et al.*, 2000 ; Barutca *et al.*, 2003).

La lésion du NST chez le rat induit une hausse de la motivation pour la nourriture sans affecter la consommation d'aliments lorsque l'accès à la récompense requiert peu d'effort (Baunez *et al.*, 2002, 2005). Également, la lésion augmente l'activité locomotrice conditionnée à la nourriture pendant la phase d'attente de la nourriture (Baunez *et al.*, 2002). Dans le test de renforcement conditionné la lésion du NST induit une augmentation du nombre d'appuis sur le levier faisant apparaître le stimulus conditionné (lumière) (Baunez *et al.*, 2002, Uslaner *et al.*,

2008). Ces résultats montrent que la lésion du NST ne perturbe pas l'association CS-US (stimulus conditionné-stimulus inconditionné) et qu'elle exacerbe la motivation pour le stimulus inconditionné (la récompense).

Dans le test de préférence de place conditionnée, la lésion du NST entraîne une plus grande préférence pour le compartiment associé à la nourriture (Baunez *et al.*, 2005). Toutefois, la lésion du NST n'induit pas de modification de la consommation, qu'elle soit mesurée sur 2 ou 24 heures ou en renforcement continu (ratio fixe 1 : un appui sur le levier entraîne l'obtention d'une récompense) (Baunez *et al.*, 2002 ; Baunez *et al.*, 2005). La lésion induit une diminution du temps nécessaire pour manger 100 boulettes de sucrose. De plus la lésion du NST augmente le dernier ratio atteint (ou point de rupture) dans le test de ratio progressif (Baunez *et al.*, 2005) (**Fig. 17**). Ces résultats montrent que le NST n'est pas impliqué dans les processus motivationnels primaires mais qu'il est impliqué dans les processus motivationnels secondaires. L'ensemble de ces résultats indique que la lésion du noyau subthalamique exacerbe la motivation incitatrice pour la nourriture.

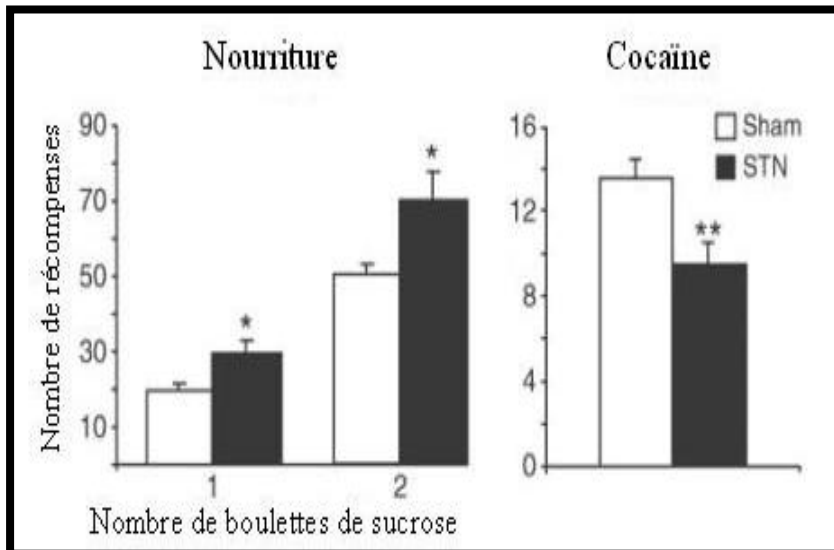


Figure 17. Effet de la lésion du NST sur les performances dans le test de ratio progressif pour la nourriture et la cocaïne (d'après Baunez *et al.*, 2005).

La lésion du NST par injection d'acide quinolinique (agoniste des récepteurs NMDA) induit également une augmentation du point de rupture chez les rats lésés (Bezzina *et al.*, 2008). Cette étude montre que la valeur incitative du sucrose est plus élevée chez les rats NST lésés.

En l'absence de restriction alimentaire, l'injection de muscimol dans le NST n'augmente pas la motivation à travailler pour du sucre (Pratt *et al.*, 2012). Toutefois la procédure indique que l'accroissement du nombre d'appui sur le levier requis est plus lent que dans les tests de Baunez *et al.*, (2002, 2005), avec une augmentation de deux appuis par pallier contre une augmentation de 5 appuis précédemment. De plus la durée de la tâche est plus courte dans cette étude (60min.) que dans celle de Baunez *et al.* (90 minutes).

Par contre, quand un autre type de récompense est testé, les résultats sont différents. En effet, la lésion du NST diminue la préférence de place pour le compartiment associé à la cocaïne et diminue le point de rupture lorsque l'animal s'auto-administre de la cocaïne (Baunez *et al.*, 2005) (**Fig. 17**). La consommation de cocaïne mesurée en renforcement continu n'est pas modifiée. La lésion du NST diminue donc la motivation incitatrice pour la cocaïne sans en affecter la consommation lorsque l'effort requis par la tâche est faible. La SHF du NST reproduit les effets de la lésion sur la motivation pour le sucre et sur la motivation pour la cocaïne (Rouaud, Lardeux *et al.*, 2010). La lésion du NST déplace également la courbe de dose-réponse de la cocaïne vers le bas, indiquant un changement de l'efficacité renforçante de la récompense (Baunez *et al.*, 2005). D'autres résultats sont en contradiction avec ceux obtenus par Baunez *et al.* (2005), montrant que la lésion du NST augmente le point de rupture pour la cocaïne dans un test de ratio progressif dans lequel les paliers entre les différents ratios sont plus petits (la tâche est donc plus facile) (Uslaner *et al.*, 2005). De plus, dans cette étude, le niveau initial de prise de cocaïne des animaux est très bas. Ainsi, les effets observés pourraient être relatifs à un effet facilitateur de la lésion sur l'apprentissage et l'acquisition de l'auto-administration.

La préférence pour les récompenses influencerait le contrôle exercé par le NST sur la motivation. D'une part, Lenoir *et al.* (2007)

montrent que le sucre est préféré à la cocaïne lorsque les animaux peuvent choisir leur récompense dans un test de conditionnement. D'autre part, la lésion du NST augmente la motivation incitative des rats pour l'alcool chez des rats qui consomment plus d'alcool dans leur cage de manière quotidienne et diminue cette motivation chez les rats qui en consomment moins (Lardeux *et al.*, 2008).

Le noyau subthalamique est donc impliqué de façon opposée dans les processus motivationnels secondaires pour la nourriture et la cocaïne. Cette opposition pourrait être attribuée aux différentes valeurs renforçantes des récompenses.

4. Conclusion

Le NST présente une hodologie complexe qui le place comme une structure d'entrée des ganglions de la base. Ce noyau intègre à la fois des informations corticales, des informations provenant d'autres structures des ganglions de la base et des informations issues de structures du mésencéphale. De plus, il est intégré dans les boucles qui permettent la sélection des commandes motrices au niveau des ganglions de la base. Au niveau comportemental, le NST apparaît impliqué dans divers aspects du comportement, des fonctions oculomotrices aux processus attentionnels, et de la motivation à la prise de décision.

La maladie de Parkinson

Depuis deux décennies, la stimulation haute fréquence (SHF) du NST est une pratique thérapeutique en essor. La lésion puis la stimulation haute fréquence (SHF) du NST ont permis aux patients atteints de la maladie de Parkinson (MP) d'exécuter à nouveau des mouvements volontaires.

Actuellement, il n'y pas de consensus quant à l'implication du NST dans ces troubles et son rôle dans le fonctionnement « normal » des circuits cérébraux (Franck *et al.*, 2007 ; Eagles et Baunez, 2010). Le NST est hyperactif dans la MP et rend hyperactive la voie indirecte inhibitrice des ganglions de la base, ce qui conduit à une inhibition motrice. La SHF du NST permet de désactiver la structure et diminue l'akinésie des patients (Pollak *et al.*, 1993, 1996 ; Benabid *et al.*, 1994 ; Limousin *et al.*, 1995, 1998). Ces observations cliniques suggèrent que le NST joue un rôle important dans l'inhibition de l'exécution de réponses motrices.

Dans ce chapitre, après avoir défini la maladie de Parkinson en termes de sémiologie et de pathogénicité, nous aborderons les modèles animaux de la maladie de Parkinson. Nous observerons particulièrement le modèle de lésion par injection de 6-hydroxydopamine, qui est le modèle utilisé dans notre étude pour observer les effets de la SHF du NST sur la motivation dans un modèle animal de la maladie de Parkinson. Puis nous décrirons quels sont les effets chez l'animal de la maladie de Parkinson induite. Nous observerons ensuite quelles sont les modifications pathophysiologiques internes aux ganglions de la base qui contribuent à faire du NST une cible pour le traitement de la maladie. Ainsi, nous pourrions mieux comprendre comment l'activité du NST participe à l'équilibre des fonctions des ganglions de la base. Enfin, nous observerons les principes d'action de la SHF, ainsi que les bénéfices et les inconvénients de l'application d'une SHF du NST pour traiter les symptômes moteurs de la MP.

1. Généralités sur la maladie de Parkinson

Nous nous proposons dans cette partie d'étudier la maladie en termes de sémiologie, d'épidémiologie et de pathogénicité, ainsi que les différents types de traitements existants à l'heure actuelle.

1.1. Epidémiologie

La maladie de Parkinson (MP) apparaît en général entre 50 et 65 ans (Ring et Serra-Mestres, 2002). La prévalence de la MP est de 1 à 2% dans les pays occidentaux (Ben-Shlomo, 1997). Elle est la deuxième pathologie neurodégénérative la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer et représente l'atteinte des ganglions de la base la plus répandue. En 2005, le nombre de personnes atteintes de plus de 50 ans de part le monde était estimé à environ 4.1- 4.6 millions d'individus. Une étude récente estime que le nombre de malades devrait doubler d'ici à 2030 dans les dix pays les plus peuplés du monde (Dorsey *et al.*, 2007). La maladie correspond aux effets de la neurodégénérescence des afférences dopaminergiques originaires de la substance noire *pars compacta* (SNc). À un stade plus tardif, cette neurodégénérescence s'élargit pour toucher, en plus des faisceaux ascendants dopaminergiques, les faisceaux ascendants noradrénergiques et sérotoninergiques. Chez le sujet sain, le nombre total de neurones dopaminergiques diminuerait d'environ 5% tous les 10 ans (Fearnley and Lees, 1991), alors que cette perte neuronale serait 10 fois plus rapide chez les patients parkinsoniens (Vingerhoets *et al.*, 1994 ; Morrish *et al.*, 1996).

1.2. Anatomopathologie

Au niveau physiologique, la MP se caractérise par une perte des neurones dopaminergiques. La neurodégénérescence est généralement progressive, avec une atteinte unilatérale puis bilatérale et symétrique (Kempster *et al.*, 1989). Bien que l'ensemble des populations dopaminergiques du mésencéphale soient atteintes, c'est au sein de la SNc que les pertes sont les plus importantes et il est à noter que cette structure regroupe près de 75% de

la totalité des neurones dopaminergiques du mésencéphale (François *et al.*, 1999). Lors de l'apparition des premiers signes cliniques, cette perte touche déjà 70 à 80% des neurones de la voie nigro-striée et se traduit par des diminutions de 60 à 80% des concentrations de dopamine au niveau striatal (Bernheimer *et al.*, 1973 ; Agid, 1991 ; Agid *et al.*, 1993 ; Vingerhoets *et al.*, 1994). Au sein du striatum, la perte neuronale est hétérogène ; le déficit dopaminergique est prépondérant dans la partie dorsolatérale du putamen (Kish *et al.*, 1988), correspondant au territoire sensorimoteur du striatum. Outre la SNc et le striatum, d'autres structures sont également le lieu d'une déplétion dopaminergique plus ou moins importante. Ainsi l'aire tegmentale ventrale (ATV) et les aires péri- et rétro-rubrales présentent une perte intermédiaire de 30 à 45% (Hirsch *et al.*, 1988) alors que les neurones de la substance grise périaqueducale semblent relativement épargnés par le processus neurodégénératif avec seulement 7 à 10% de perte (Matzuk et Saper, 1985).

La présence des corps de Lewy, qui serait responsable de cette destruction, se retrouve au niveau de la substance noire, du locus cœruleus, des noyaux basaux, des noyaux du raphé, des noyaux pédonculopontins, de l'ATV, des cortex cérébraux enthorinaux et cingulaires, et du néocortex (Trétiakoff, 1919 ; Agid *et al.*, 1993 ; McKeith, 1996 ; Ring et Serra-Mestres, 2002). La présence de corps de Lewy ou d' α -synucléine (protéine présente dans les corps de Lewy (Spillantini *et al.*, 1997 ; Goedert *et al.*, 1998) a été également observée lors d'analyses morphologiques permises par une biopsie du côlon ou d'analyses immunocytochimiques sur tissus autopsiés, au niveau de l'innervation intrinsèque du système gastrique par le plexus submucosal du système nerveux entérique (Braak *et al.*, 2006 ; Lebouvier *et al.*, 2008, 2009, 2010), un système responsable des échanges de fluide transmucosal (Furness, 2008). Toutefois, si les corps de Lewy sont considérés comme un marqueur anatomique spécifique de la MP, nous ne pouvons pas éluder leur présence dans d'autres pathologies comme la maladie d'Alzheimer, la sclérose latérale amyotrophique ou bien même lors du processus normal de vieillissement (pour revue, voir Jellinger, 1998).

1.3. Sémiologie

Les symptômes majeurs de la maladie de Parkinson s'observent au niveau moteur avec la présence de tremblements, de rigidité des membres et d'akinésie/bradykinésie. Le **tremblement** de repos correspond à un mouvement lent (4 à 6 cycles par seconde), de faible amplitude et involontaire, qui débute généralement de manière unilatérale et s'observe principalement aux niveaux des extrémités distales des membres supérieurs. Avec l'avancée de la maladie, ce mouvement se bilatéralise et se généralise au reste du corps en touchant des muscles de plus en plus axiaux. La rigidité musculaire, ou **hypertonie**, représente un état de résistance uniforme des membres à l'étirement passif, pouvant céder de façon soudaine et transitoire et se renforcer immédiatement après. L'**akinésie** est définie comme une difficulté à initier des mouvements automatiques et volontaires malgré une force musculaire intacte. Elle s'accompagne souvent d'une *bradykinésie* qui caractérise l'extrême lenteur du patient dans la réalisation de ses mouvements. Ces symptômes constituent la triade symptomatique motrice, auxquels peut s'ajouter l'**instabilité posturale**. Celle-ci est essentiellement la conséquence de l'hypertonie qui fragilise l'équilibre du patient en station debout. Elle rend le développement dynamique de la marche difficile, entraînant, chez le sujet âgé, des chutes fréquentes. Sur le plan clinique, les différents symptômes moteurs surviennent après une déplétion en dopamine d'environ 70 à 80%. La sévérité des symptômes serait directement corrélée à l'étendue de la perte en neurones dopaminergiques (Fearnley and Lees, 1991 ; Foley and Riederer, 1999).

On relève également la présence de symptômes psychiatriques chez 70% des patients (Brown et Marsden, 1990 ; Ring et Serra-Mestres, 2002) et la dépression semble être le trouble mental le plus fréquent (Cummings, 1992). Elle survient à des stades tardifs de la maladie chez 46% des patients (Gotham *et al.*, 1986). Également, des épisodes d'anxiété importants pouvant prendre l'allure de crise de panique sont rapportés chez certains patients. De plus, les symptômes moteurs peuvent s'accompagner de troubles cognitifs touchant les fonctions visuo-spatiales, mnésiques et exécutives (Pillon *et al.*, 1989 ; Brown et Marsden, 1990 ; Cooper *et al.*, 1991 ; Dubois et Pillon, 1997 ; Pillon *et al.*, 2003 ; pour revue, voir Dubois *et al.*, 1994).

Les troubles mnésiques sont observés sur la mémoire rétrograde, la mémoire de travail (Cooper *et al.*, 1991) et la mémoire procédurale (Dubois et Pillon, 1997). L'apparition de ces troubles peut être influencée par l'âge de début de la maladie. Les patients qui développent une maladie précoce (avant 45 ans) développent des troubles restreints au niveau des fonctions mnésiques et cognitives (Cooper *et al.*, 1992 ; Channon *et al.*, 1993 ; Dubois *et al.*, 1994). Par contre, chez le patient présentant une maladie plus tardive (après 65 ans), les troubles de la mémoire et le ralentissement cognitif peuvent être plus marqués. Les patients peuvent également présenter des atteintes des fonctions intellectuelles globales et des troubles frontaux caractérisés par une atteinte des fonctions exécutives (i.e. difficulté de planification d'événements dans le temps, de flexibilité mentale, de fluence verbale, de résolution de problèmes, de maintien de l'attention, d'élaboration de stratégies adaptées et cohérentes) (pour revue, voir Dubois *et al.*, 1994). De plus, les patients parkinsoniens sont souvent victimes d'hallucinations, essentiellement visuelles, imputables majoritairement aux traitements médicamenteux. La prise en charge de ces crises est relativement complexe puisqu'une diminution des doses thérapeutiques entraînerait une aggravation des déficits moteurs et que la prise d'anti-hallucinogènes classiques (neuroleptiques) aggraverait également l'état parkinsonien.

Le diagnostic de la maladie est largement retardé par l'apparition tardive des symptômes (Bernheimer *et al.*, 1973 ; Agid, 1991 ; Agid *et al.*, 1993 ; Vingerhoets *et al.*, 1994). Néanmoins, la preuve récente de la présence des corps de Lewy au niveau du système gastro-intestinal et du système nerveux entérique (Lebouvier *et al.*, 2008, 2009) permet d'envisager des prélèvements de selles en prévention dans les familles prédisposées, voire chez les personnes qui le souhaitent (Lebouvier *et al.*, 2010).

1.4. Étiologie

Aujourd'hui encore, les causes de la MP restent inconnues. En effet, malgré les nombreuses hypothèses proposées, il est difficile de discerner les facteurs à l'origine du processus neurodégénératif de ceux qui en sont seulement la conséquence. La littérature semble cependant privilégier comme facteurs de causalité de la maladie certaines sources de nature endogène, les facteurs génétiques, et d'autres, de nature exogène, les facteurs environnementaux (Ring et Serra-Mestres, 2002). En effet, 10% des patients parkinsoniens auraient un antécédent familial de la MP (Duvoisin, 1986). Certaines formes familiales de la MP sont dues à des mutations ponctuelles localisées aux niveaux de gènes distincts codant pour l' α -synucléine (Polymeropoulos *et al.*, 1997), l'ubiquitine carboxy-terminal hydrolase L1 (Leroy *et al.*, 1998) et la parkine (Kitada *et al.*, 1998). L'origine toxique de la MP est quant à elle supportée par de nombreux faits dont le plus marquant reste la mise en évidence, au début des années 1980, des effets du *1-méthyl-4-phényl-1,2,5,6-tétrahydropyridine* (MPTP), substance sélectivement toxique pour les neurones dopaminergiques de la substance noire (Langston *et al.*, 1984). La preuve des effets toxiques et déclencheurs de la maladie de molécules d'épandage agricole, comme la *roténone*, a également été démontrée chez le rat (Betarbet *et al.*, 2000). Ainsi, les conceptions concernant l'étiologie de la MP semblent évoluer actuellement dans le sens d'une intervention combinée de mécanismes génétiques et environnementaux. Ces deux éléments ne sont pas forcément contradictoires puisqu'il est possible qu'un facteur environnemental n'agisse que sur les personnes fragilisées par une prédisposition génétique.

1.5. Aspects thérapeutiques

1.5.1. L'approche pharmacologique

L'approche pharmacologique du traitement de la MP a été fondamentalement modifiée avec l'apparition de la dopathérapie au début des années 1960 (Cotzias, 1967). La première utilisation de la levodopa

aurait eu lieu 1000 ans av. J.C. sous sa forme végétale contenue dans *l'Atmagupta* (Manyam, 1990). Aujourd'hui, la lévodopa (L-DOPA) est le chef de file d'un ensemble de médicaments pouvant être classé en deux ensembles distincts : les molécules dont le rôle est de compenser les pertes dopaminergiques, et celles qui agissent sur les systèmes non dopaminergiques.

1.5.1.1. Les agents dopaminergiques

Depuis les travaux de Cotzias *et al.* (1969), qui montrent qu'une administration par voie orale de L-DOPA améliore de façon spectaculaire les syndromes parkinsoniens, la L-DOPA reste le traitement médicamenteux classique en clinique humaine (Jankovic *et al.*, 2000 ; Agid *et al.*, 2002). La L-DOPA, précurseur de la dopamine, est un acide aminé qui constitue un intermédiaire naturel dans la voie de synthèse des catécholamines à partir de la L-tyrosine. Contrairement à la dopamine, la L-DOPA traverse la barrière hémato-encéphalique pour être ensuite métabolisée en dopamine par une DOPA-décarboxylase au niveau des terminaisons des fibres dopaminergiques, mais aussi au niveau des neurones sérotoninergiques et des cellules gliales (Schwartz et Huston, 1996). Une fois synthétisée, la dopamine est stockée dans des vésicules synaptiques puis libérée dans la fente synaptique, rétablissant ainsi les niveaux de dopamine nécessaires à la régulation du mouvement. La co-administration d'inhibiteurs de la DOPA-décarboxylase (bensérázide, catbidopa, qui ne passent pas la barrière hémato-encéphalique, permet alors de corriger ses effets secondaires (nausées, vomissements ou encore hypertension artérielle), et de réduire considérablement les doses de L-DOPA administrées pour une biodisponibilité cérébrale identique (Riederer et Youdim, 1986 ; Guttman, 1997 ; Lieberman *et al.*, 1997).

Cependant, la DOPAthérapie n'empêche pas l'évolution de la maladie et après une période d'efficacité notable, correspondant à la période dite « lune de miel », une détérioration de la réponse thérapeutique (« déclin moteur ») est observée chez 60% des patients après 5 ans d'administration chronique de L-DOPA, et chez 90% des patients après 10 ans. Ce déclin moteur se traduit par des fluctuations motrices ainsi que des mouvements

anormaux et involontaires : les dyskinésies (Marsden et Parkes, 1977 ; Lang et Lozano, 1998a, b). Ces complications motrices seraient essentiellement dues à la stimulation intermittente ou "pulsatile" des récepteurs dopaminergiques post-synaptiques (Olanow *et al.*, 2006), qui contraste avec la libération physiologique de dopamine, non pulsatile, par les projections nigro-striées (Grace, 1991 ; Metman *et al.*, 2000).

L'utilisation de thérapies dopaminergiques peut aussi s'accompagner de complications psychiatriques (Voon *et al.*, 2009). Ces complications incluent l'émergence de symptômes comportementaux, tels que des troubles du contrôle de l'impulsivité, une dépendance aux jeux de hasard, à l'achat, une augmentation de la libido et de l'envie de manger, des comportements stéréotypés (Ring et Serra-Mestres, 2002), ainsi qu'un *syndrome de dérégulation dopaminergique* caractérisé par la dépendance excessive des patients à leur thérapie dopaminergique (Lawrence *et al.*, 2003 ; Bonvin *et al.*, 2007 ; Koob et LeMoal, 1997). De plus, l'augmentation des doses entraîne de la dyskinésie (Marsden et Parkes, 1977 ; Obeso *et al.*, 1989 ; Ring et Serra-Mestres, 2002). Ces traitements peuvent également engendrer des effets secondaires au niveau thymique avec une euphorie présente chez 10% des patients (Ring et Serra-Mestres, 2002). On note également des perturbations du sommeil chez ces patients (Ring et Serra-Mestres, 2002). Le handicap sévère résultant des effets indésirables de la DOPA-thérapie a encouragé la recherche de stratégies thérapeutiques alternatives, qu'elles soient médicamenteuses ou chirurgicales.

1.5.1.2. Les agents non dopaminergiques

D'autres agents, non dopaminergiques, peuvent être utilisés pour tenter de rétablir un fonctionnement normal au niveau des systèmes neuronaux atteints.

Des molécules anticholinergiques peuvent être utilisées afin de limiter l'hyperactivité des interneurons cholinergiques striataux associée à la perte dopaminergique (Fage *et al.*, 1984). Ces antagonistes des récepteurs cholinergiques réduisent principalement les tremblements (Koller, 1986 ;

Uitti, 1998) mais les effets secondaires qu'ils génèrent (*i.e.* confusion mentale, déficits mnésiques, hallucinations) ont conduit à limiter leur usage dans le traitement de la MP.

Les effets d'injections d'un agoniste des récepteurs GABA-A, le muscimol, ont été testés dans le thalamus, le GPi et le NST. L'activation des récepteurs GABA-A dans ces structures produit des effets bénéfiques sur le tremblement et sur l'akinésie (Penn *et al.*, 1998 ; Pahapill *et al.*, 1999 ; Levy *et al.*, 2001), suggérant de possibles effets bénéfiques des traitements qui ciblent les récepteurs GABA.

Plusieurs composés agissant comme agonistes des récepteurs sérotoninergiques 5-HT1A (sarizotan et buspirone) ou des neuroleptiques atypiques, antagonistes des récepteurs 5-HT2A/5-HT2C (clozapine et quetiapine) ont été testés chez les patients parkinsoniens, et présentent des effets positifs sur la durée des phases « ON » où le traitement dopaminergique est effectif, et sur les dyskinésies (Bonifati *et al.*, 1994 ; Durif *et al.*, 2004 ; Katzenschlager *et al.*, 2004 ; Olanow *et al.*, 2004 ; Bara-Jimenez *et al.*, 2005 ; Goetz *et al.*, 2007). Cependant, tous ces composés sont également des antagonistes des récepteurs dopaminergiques, ce qui rend les interprétations complexes.

Également, plusieurs données expérimentales suggèrent l'utilisation d'antagonistes des récepteurs opioïdes (représentés principalement par les récepteurs opioïdes de classe μ , δ et κ). Les résultats obtenus en clinique montrent que des antagonistes de ces récepteurs, tels que la naloxone ou la naltrexone, ont peu ou pas d'effets sur les dyskinésies et sur les symptômes parkinsoniens (Sandyk and Snider, 1986; Rascol *et al.*, 1994; Manson *et al.*, 2001; Fox *et al.*, 2004). Les études chez le singe lésé au MPTP montrent en revanche des effets positifs d'antagonistes sélectifs des récepteurs μ et δ sur les dyskinésies induites par la L-DOPA (Henry *et al.*, 2001).

L'activation des récepteurs cannabinoïdiques de type 1 (CB1) entraînent quant à eux des effets complexes en fonction de la structure ciblée (Brotchie, 2003 ; Benarroch, 2007). Une étude chez l'homme a montré des effets bénéfiques d'un traitement au moyen d'agonistes des récepteurs CB1 (nabilone) sur les dyskinésies induites par la L-DOPA (Sieradzan *et al.*, 2001) mais ces effets n'ont pas été retrouvés après traitement au cannabis

(Carroll *et al.*, 2004). De façon surprenante, le rimonabant, antagoniste des récepteurs CB1, entraîne également des effets positifs antidyskinétiques chez le singe lésé au MPTP (Mesnage *et al.*, 2004). Ces résultats n'ont cependant pas été reproduits chez les patients parkinsoniens (Mesnage *et al.*, 2004). L'intérêt pour les récepteurs cannabinoïdiques dans le cadre de traitements antiparkinsoniens vient du fait que les récepteurs CB1, essentiellement présynaptiques, sont très fortement exprimés au niveau des ganglions de la base, où ils exercent une influence inhibitrice sur la libération de GABA et de glutamate.

L'utilisation d'antagonistes des récepteurs ionotropiques et métabotropiques du glutamate tend également à améliorer la triade symptomatique de la MP (Fahn *et al.*, 1975 ; Jellinger et Bliesath, 1987 ; Bonuccelli *et al.*, 1992; Spieker *et al.*, 1999). Cependant, dans la majorité des cas, plus de la moitié des patients ne bénéficient pas d'une amélioration motrice et sont victimes d'effets secondaires intolérables (i.e. dépression, insomnies ou sédation, irritabilité, anorexie, nausées, hallucinations) (Butzer *et al.*, 1975 ; Riederer *et al.*, 1991 ; Rabey *et al.*, 1992 ; Montastruc *et al.*, 1994a ; Spieker *et al.*, 1999 ; Le et Lipton, 2001). Le fait que les récepteurs NMDA soient largement exprimés au niveau du système nerveux central et impliqués dans de nombreuses fonctions physiologiques (Paoletti and Neyton, 2007) constitue une réelle limitation à l'utilisation d'antagonistes NMDA dans le cadre de la maladie de Parkinson. Des études pharmacologiques sont en cours chez l'animal pour observer l'effet de la modulation des récepteurs glutaminergiques de type métabotrope (mGluR) puisque les sous-types de récepteurs de ce groupe s'expriment de manière distincte en fonction des différentes structures qui reçoivent ou émettent des signaux glutamatergiques.

1.5.2. L'approche neurochirurgicale

L'approche neurochirurgicale était le seul recours thérapeutique pour les patients jusqu'aux années 1950. Elle a été reléguée au second rang au cours des années 1960 avec l'apparition de la DOPAthérapie. Ce n'est qu'à partir

des années 1990 que l'approche chirurgicale a de nouveau bénéficié d'un intérêt majeur. Ce retour est principalement dû à une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques de la MP associée à un bond en avant technologique, notamment en termes de neuro-imagerie, d'exploration électrophysiologique et de repérage stéréotaxique. Enfin, les complications associées aux traitements médicamenteux (fluctuations motrices, dyskinésies) ont également conduit à redynamiser l'approche chirurgicale.

Les premières pallidotomies et thalamotomies étaient pratiquées par électrocoagulation (Guiot et Brion, 1952). La thalamotomie a d'abord été pratiquée au niveau du noyau ventro-latéral du thalamus, entraînant des effets positifs sur le tremblement et la rigidité. La lésion du noyau ventral intermédiaire est efficace sur le tremblement dans 75 à 90% des cas, mais, comme la lésion du noyau ventro-latéral, elle n'a pas d'effet sur l'akinésie (Jankovic *et al.*, 1995). Malgré ces effets positifs, la récurrence du tremblement dans 5 à 20% des cas, l'apparition d'effets secondaires (confusion mentale, négligence, ralentissement moteur, troubles de la marche et du langage) et l'impossibilité de pratiquer des lésions bilatérales font que cette approche a été progressivement abandonnée. Les lésions du GPi ont ensuite été réalisées au niveau de sa partie postérodorsale, correspondant au territoire sensorimoteur. Les premiers résultats cliniques semblent montrer une amélioration de toute la triade symptomatique (Svennilson *et al.*, 1960 ; Laitinen *et al.*, 1992) mais ces effets sont très variables d'une étude à l'autre. En revanche, les lésions du GPi sont remarquablement efficaces sur les mouvements anormaux induits par la DOPAthérapie (Laitinen *et al.*, 1992), et elles sont encore utilisées aujourd'hui pour atténuer les dyskinésies (Laitinen *et al.*, 1992 ; Lozano *et al.*, 1995 ; Obeso *et al.*, 1996). Enfin, le cas d'un patient parkinsonien victime d'une hémorragie du NST, provoquant une amélioration des trois symptômes majeurs de la maladie après un arrêt complet de la DOPAthérapie (Sellal *et al.*, 1992) a conduit à proposer le NST comme nouvelle cible lésionnelle (Bergman *et al.*, 1990 ; Aziz *et al.*, 1991).

L'intérêt pour les recherches qui visent à comprendre l'implication du noyau subthalamique (NST) dans les troubles comportementaux

commence au milieu du XIX^{ème} siècle, suite aux observations de corrélats physiologiques entre les lésions ou dysfonctionnements du NST et les fonctions motrices. Dans la maladie de Parkinson (MP), la dégénérescence de la voie nigro-striée dopaminergique entraînerait un déséquilibre aux niveaux des voies des ganglions de la base marqué par une suractivation du NST (DeLong *et al.*, 1990). Les troubles associés à la MP se manifestent par des déficits moteurs, tel que l'hypokinésie, la rigidité corporelle et les tremblements des extrémités du corps. Également, les recherches sur le ballisme (Carpenter, 1955), dans lequel les symptômes (mouvements choréïques, hyperkinésie) seraient induits par une lésion du NST, ont permis de mettre en évidence le rôle du NST dans l'inhibition de la commande motrice. Ainsi, une sous-activation du NST dans le cadre de l'hémiballisme pourrait entraîner une perte du contrôle de l'inhibition motrice alors que sa suractivation dans le cadre de la MP conduirait à une inhibition des commandes motrices.

Depuis, la stimulation électrique à haute fréquence (SHF) du NST a remplacé la lésion du noyau. La SHF reproduit les effets de la lésion sur les symptômes moteurs de la maladie et permet de réduire la prescription de dopathérapie (Benabid *et al.*, 1994, 2003, 2005 ; Pollak *et al.*, 1993, 1996 ; Limousin *et al.*, 1995, 1998). Cette technique a l'avantage d'être réversible et contrôlable en termes d'intensité, de fréquence et d'amplitude du courant prescrit. La désactivation du NST est également utile pour le traitement des troubles obsessionnels compulsifs (TOC) lorsque d'autres posologies s'avèrent inefficaces (Mallet *et al.*, 2008).

2. Le NST comme cible pour le traitement de la maladie de Parkinson

Le NST est désormais considéré comme la cible chirurgicale privilégiée dans le traitement de la MP (Krack *et al.*, 2000 ; Obeso *et al.*, 2000 ; Olanow, 2002). Le renouveau de l'approche chirurgicale vient de l'utilisation de la SHF pour remplacer la chirurgie lésionnelle. Si la lésion du

NST exerce un effet bénéfique en termes de récupération des fonctions motrices chez les patients parkinsoniens, elle reste néanmoins une pratique chirurgicale relativement difficile et délicate du fait de son caractère irréversible, de l'hypervascularisation de cette structure, de sa petite taille et de sa localisation profonde. C'est afin de limiter ces problèmes qu'est née l'idée d'utiliser la technique de la stimulation cérébrale profonde. L'avantage majeur de cette approche est sa réversibilité puisque, chez le patient, l'électrode de stimulation est connectée à un générateur d'impulsions électriques (« pacemaker » neurologique) situé dans la région sous-claviculaire, et peut donc être actionnée ou non (« ON » ou « OFF »), reproduisant ainsi l'effet thérapeutique souhaité sans lésion anatomique définitive. De plus, les paramètres de stimulation peuvent être ajustés de manière à obtenir l'effet bénéfique optimal pour le patient (Benabid *et al.*, 2000).

La première SHF du NST réalisée chez l'homme produit des effets remarquables sur la symptomatologie parkinsonienne (Pollak *et al.*, 1993). La SHF du NST, appliquée seule ou avec la L-DOPA, améliore de manière spectaculaire (entre 50 et 80%) l'ensemble des symptômes moteurs (Benabid *et al.*, 2000, 2005, 2006 ; Rodriguez-Oroz *et al.*, 2005 ; Schupbach *et al.*, 2005). De plus, la SHF du NST entraîne une forte réduction de la durée des phases « OFF » (phase de non effet du traitement L-DOPA) et les dyskinésies induites par la DOPATHérapie sont atténuées dans leur durée et leur sévérité du fait de la diminution des doses de L-DOPA prescrites de l'ordre de 35 à 60% (Limousin *et al.*, 1995 ; Krack *et al.*, 1997 ; Limousin *et al.*, 1998 ; Krack *et al.*, 1999, 2003 ; Moro *et al.*, 1999 ; Broggi *et al.*, 2001). L'étude comparative des effets de la SHF du NST et du GPi montre que les bénéfices de l'intervention au niveau du NST sont plus prononcés qu'au niveau du GPi, et notamment au cours des périodes « OFF » (12h après sevrage médicamenteux), avec cependant une efficacité sur les dyskinésies meilleures après SHF du GPi (Krack *et al.*, 1998, pour revue, voir Baunez et Gubellini, 2010).

La SHF du NST s'est ainsi progressivement imposée comme une option thérapeutique intéressante dans le traitement des formes avancées de la maladie, en complément de la DOPA-thérapie. D'un point de vue

clinique, il s'avère que les bénéfices apportés par la SHF du NST sont comparables à ceux obtenus avec la lésion du NST, qu'elle soit expérimentale chez le singe ou le rongeur (Bergman *et al.*, 1990 ; Aziz *et al.*, 1991 ; Benazzouz *et al.*, 1993 ; Baunez *et al.*, 1995 ; Henderson *et al.*, 1999 ; Phillips et Brown, 1999), ou accidentelle (Sellal *et al.*, 1992) et chirurgicale (Gill et Heywood, 1997 ; Su *et al.*, 2002) chez le patient parkinsonien. La SHF du NST permet une réduction de la consommation quotidienne de drogues dopaminergiques (Rodriguez-Oros *et al.*, 2005 ; Deuschl *et al.*, 2006). La réduction des doses entraîne une amélioration des dyskinésies (Krack *et al.*, 1999 ; Vingerhoets *et al.*, 2002 ; Russmann *et al.*, 2004) et des troubles de l'impulsivité (Witjas *et al.*, 2005 ; Bandini *et al.*, 2007 ; Knobel *et al.*, 2008 ; Lim *et al.*, 2009 ; Thobois *et al.*, 2010).

Néanmoins, en plus des améliorations observées au niveau moteur chez les patients atteints de la MP qui sont stimulés à haute fréquence au niveau du NST, de nombreux diagnostics cliniques signalent la présence d'effets secondaires de la SHF du NST sur les fonctions cognitives et limbiques/émotionnelles (Temel *et al.*, 2005 ; Kumar *et al.*, 1998, 1999 ; Rodriguez *et al.*, 1998 ; Moro *et al.*, 1999 ; Houeto *et al.*, 2000 ; Molinuevo *et al.*, 2000 ; Trepanier *et al.*, 2000 ; Saint-Cyr *et al.*, 2000 ; Pilon *et al.*, 2000 ; Brusa *et al.*, 2001 ; Dujardin *et al.*, 2001 ; Moretti *et al.*, 2001, 2002 ; Valldeoriola *et al.*, 2002 ; Houeto *et al.*, 2002 ; Volkmann et Deuschl, 2007) pouvant aller d'une perte de la fluence verbale à la dépression, voir au suicide dans de rares cas. Des épisodes maniaques ont également été observés (Kulisevsky, 2002) et pourraient intervenir en particulier dans les cas précoces de MP traitées par SHF du NST. Des études en imagerie par résonnance magnétique fonctionnelle (IRMf) ont été réalisées chez les patients parkinsoniens stimulés au niveau du NST qui présentent un changement d'humeur hypomaniaque mesuré par le YMRS (« Young mania rating scale »). Ces études montrent des variations du débit sanguin cérébral régional (rCBF) au niveau d'aires corticales et sous-corticales impliquées dans les aspects associatifs et émotionnels. La stimulation du territoire associatif ventral du NST va induire une élévation de l'activité du thalamus ventral antérieur et une diminution de l'activation des gyrus temporaux et occipitaux postérieurs moyens gauches, du gyrus frontal moyen gauche, du

cuneus bilatéral et du gyrus cingulaire antérieur/préfrontal médian droit. Ces modifications fonctionnelles s'accompagnent de déficits comportementaux relevés au niveau attentionnel par des tests CPT-II (computerized neuropsychological assessment) (Mallet *et al.*, 2007).

La SHF du NST induit aussi des effets sur la motivation chez le patient Parkinsonien, comme chez l'animal rendu parkinsonien ou intact (Baunez et Gubellini, 2010 ; Eagle et Baunez 2010). Ces troubles incluent de l'hypersexualité, des manies et de l'addiction au shopping (Krack *et al.*, 2001 ; Kulisevsky *et al.*, 2002 ; Romito *et al.*, 2002 ; Herzog *et al.*, 2003 ; Mandat *et al.*, 2006 ; Mallet *et al.*, 2007 ; Doshi et Bhargava, 2008 ; Raucher-Chene *et al.*, 2008). Les effets secondaires sur la libido et le comportement alimentaire sont également relevés après subthalamomothomie (Andy *et al.*, 1963 ; Absher *et al.*, 2000 ; Baunez *et al.*, 2002).

Une prise de poids est également observée chez de nombreux patients stimulés atteints de MP. A priori suspectée d'être une conséquence de la désinhibition des réponses, cette prise de poids pourrait résulter d'un rapport modifié entre rétention et dépense d'énergie (Jorgensen *et al.*, 2012). Ainsi, il a été montré que la SHF du NST pouvait induire une modification des taux de ghréline, une hormone impliquée dans la signalisation des dépenses énergétiques allouables. Chez les parkinsoniens, il semble donc que la SHF du NST influencerait la fluctuation des taux de ghréline (Arai *et al.*, 2012) et entraînerait une rétention plus importante des apports énergétiques sous forme de nutriments dans les différents organes de stockage (par exemple, le foie) et au niveau des graisses sous-cutanées (Montaurier *et al.*, 2007). Néanmoins, il n'y a pas de consensus établi sur le sens de l'influence de la SHF du NST sur les taux de ghréline ni sur le caractère direct ou différé de cette influence (Corcuff *et al.*, 2006 ; Montaurier *et al.*, 2007 ; Rieu *et al.*, 2011 ; Arai *et al.*, 2012 ; Jorgensen *et al.*, 2012 ; Ruzicka *et al.*, 2012 ; Volonté *et al.*, 2012). Ces effets pourraient également faire intervenir les efférences subthalamo-striatales qui ciblent les neurones somatostatinerghiques du striatum.

Néanmoins, la SHF du NST peut induire des déficits dans l'inhibition des réponses (Witt *et al.*, 2004 ; Frank *et al.*, 2007 ; Ballanger *et al.*, 2009 ; Eagle et Baunez, 2010). De manière plus précise, les troubles de

l'impulsivité peuvent être induits par une stimulation du NST ventral, et l'arrêt de cette stimulation ainsi que la stimulation dorsale du noyau n'entraîne pas ces troubles et procure l'amélioration des troubles moteurs la plus significative (Rodriguez-Oros *et al.*, 2001 ; Lanotte *et al.*, 2002 ; Starr *et al.*, 2002 ; Kulisevsky *et al.*, 2002 ; Mandat *et al.*, 2006 ; Mallet *et al.*, 2007 ; Raucher-Chene *et al.*, 2008). De plus, des différences au niveau de la fréquence et de la localisation des rythmes oscillatoires du NST sont observées en fonction du type de symptôme (moteur vs. comportemental) induit par l'activation ou non de la SHF du NST et par l'état « ON » ou « OFF » du traitement dopaminergique du patient parkinsonien (Alonso-Frech *et al.*, 2006 ; Rodriguez-Oroz *et al.*, 2011). Ainsi, les patients sous traitement dopaminergique qui présentent un désordre du contrôle de l'impulsivité montrent une activité dans les bandes thêta et alpha dont le pic moyen se situe à 6,71 hertz (Hz), générée à 2-8mm en dessous de la limite intercommissurale (contact ventral). Les patients sous traitement dopaminergique qui présentent des dyskinésies montrent une activité dans les bandes thêta et alpha dont le pic moyen se situe à 8,38 Hz, générée à 0-2mm en dessous de la limite intercommissurale (contact dorsal). Ces activités ne sont pas présentes chez les patients sous traitement dopaminergique qui n'ont pas ces symptômes (Rodriguez-Oroz *et al.*, 2011). Ces résultats confirment que le NST détient une fonction importante dans la suppression des mouvements et des comportements inadéquats ou non voulus (DeLong, 1983 ; Frank *et al.*, 2007 ; pour revue, voir : Eagles *et al.*, 2010) et que la présence de rythme thêta-alpha signale des états pathologiques qui peuvent être différentes selon la sous-division en territoire anatomo-fonctionnel du NST touchée (Rodriguez-Oroz *et al.*, 2011). Ces considérations sont en accord avec les données anatomo-fonctionnelles qui divisent le NST en territoire médioventral limbique/associatif et dorsolatéral sensorimoteur (Parent et Hazrati, 1995b.).

3. Les modèles animaux de la maladie de Parkinson

Les modèles animaux expérimentaux mimant les syndromes parkinsoniens constituent des outils essentiels aussi bien en recherche fondamentale qu'en recherche clinique. Ils permettent, d'une part, de mieux comprendre la pathogénicité de la maladie et, d'autre part, d'élaborer des stratégies thérapeutiques.

L'absence de maladie de Parkinson naturelle chez l'animal nécessite la réalisation de modèles d'études « artificiels » pour lesquels les principaux signes de la maladie sont induits par diverses techniques. Nous noterons parmi celle-ci l'injection d'agents pharmacologiques ayant une action sur la libération ou la fixation de la dopamine sur ses récepteurs (réserpine et halopéridol, respectivement) ou permettant une destruction sélective des systèmes catécholaminergiques (6-hydroxydopamine, MPTP). Cette destruction spécifique peut être également induite par exposition à des toxines environnementales comme la roténone ou le *paraquat*.

Ces différents modèles animaux de la maladie de Parkinson présentent des limites. En effet, aucun de ces modèles ne peut être considéré comme un modèle exact de la maladie pouvant mimer l'ensemble des aspects pathogéniques, histologiques, biochimiques et cliniques observés chez l'homme dans le cadre d'une maladie de Parkinson idiopathique (à savoir, la neurodégénérescence progressive et irréversible de la voie dopaminergique nigro-striée, l'atteinte neuronale d'autres systèmes, la triade motrice symptomatique parkinsonienne, la DOPAsensibilité, les dysfonctionnement mitochondriaux, la présence de corps de Lewy) (Dawson *et al.*, 2002). Ainsi, chaque modèle s'avère être intéressant pour un paramètre ou un groupe de paramètres particuliers mais sans satisfaire l'ensemble des plans d'analyse de la maladie. Le choix du modèle animal est donc fortement corrélé à la thématique de recherche envisagée (Beal, 2001).

Dans ce chapitre nous rappellerons brièvement les avantages et les inconvénients de ces modèles animaux de la maladie de Parkinson, en mettant l'accent sur le modèle de lésion à la 6-hydroxydopamine (6-OHDA) qui nous a servi à évaluer les effets associés de la lésion dopaminergique

partielle du striatum dorsal et de la SHF du NST sur les comportements motivés de prise de nourriture ou de cocaïne.

3.1. Le modèle « réserpine »

C'est en 1950 que Carlsson et son équipe constatent que la réserpine, substance utilisée à l'époque contre l'hypertension, provoque chez le rat un état catatonique, accompagné au niveau cérébral d'un effondrement des taux de dopamine. De plus, l'administration de L-DOPA à ces animaux annule ce déficit et normalise les taux de dopamine (Carlsson *et al.*, 1957). Le modèle d'action de la réserpine consiste à vider les stocks vésiculaires de dopamine présents au niveau des terminaisons synaptiques, induisant ainsi un état hypokinétique chez le rongeur. La limite de ce modèle réside en son caractère transitoire et dans le fait que le déficit observé n'est pas dû à une neurodégénérescence mais à une inactivation de la transmission dopaminergique.

3.2. Le modèle « halopéridol »

L'administration périphérique d'halopéridol, neuroleptique ayant la propriété de bloquer les récepteurs dopaminergiques de type 2 essentiellement, provoque, à faible dose, une diminution de l'activité locomotrice chez le rat (Hillegaart et Ahlenius, 1987) accompagnée de troubles moteurs semblables aux symptômes d'akinésie et de bradykinésie (Schmidt *et al.*, 1992) observés en pathologie humaine. À des doses plus élevées, le neuroleptique induit un état cataleptique traduisant l'incapacité des animaux à corriger une posture du corps inconfortable et anormale (Gerlach et Riederer, 1996 ; Ossowska *et al.*, 2001) et une rigidité musculaire (Lorenc-Koci *et al.*, 1996 ; Konieczny *et al.*, 1999). Dans ce modèle, la lésion du NST et sa SHF abolissent l'état cataleptique (Zadow et Schmidt, 1994 ; Darbaky *et al.*, 2003).

3.3. Le modèle de neurotoxicité induit par l'injection intracérébrale de 6-hydroxydopamine

La 6-hydroxydopamine (ou 6-OHDA) est un agent neurotoxique spécifique des neurones catécholaminergiques. La 6-OHDA est la première toxine utilisée pour reproduire un modèle animal analogue expérimental de la maladie de Parkinson (Ungerstedt, 1968). Les modèles expérimentaux de la maladie de Parkinson associés à une injection de 6-OHDA ont été développés dans diverses espèces, incluant souris, rats, chats et primates non humains.

La 6-OHDA, une forme hydroxylée de la dopamine, est spécifiquement incorporée par les transporteurs des terminaisons des neurones catécholaminergiques (Blum *et al.*, 2001). Cette spécificité pour les systèmes catécholaminergiques s'explique par sa structure moléculaire et sa conformation très proche de celles de la dopamine et de la noradrénaline. Cet analogue structural de la dopamine est ensuite métabolisé par la cellule en induisant, par un processus d'auto-oxydation, la production de radicaux libres comme les peroxydes, responsables d'un stress oxydatif à l'origine de nombreuses altérations structurales et fonctionnelles (**fig. 18**).

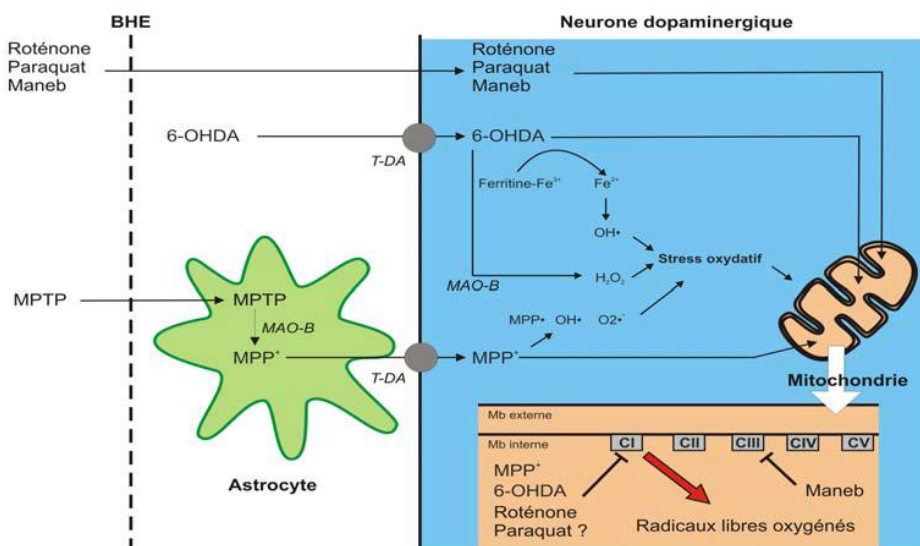


Figure 18. Principaux mécanismes de cytotoxicité induite par la 6-OHDA, le MPTP, le paraquat et la roténone.

BHE : Barrière hémato-encéphalique ; MAO : monoamine oxydase ; T-DA : transporteur de la dopamine ; CI à CV : complexe de la chaîne respiratoire mitochondriale

Les injections systémiques de 6-OHDA sont sans effet sur le système nerveux central du fait de l'imperméabilité à la toxine de la barrière hémato-encéphalique. Ainsi, elle doit être injectée intracérébralement, soit par voie intraventriculaire, soit *in situ* au niveau de la SNc, du striatum ou du faisceau ascendant médian, pour réaliser des modèles de dénervation dopaminergique.

La lésion dopaminergique est observable grâce aux techniques de marquage autoradiographique réalisées par infusion des coupes dans du mazindol tritié (^3H -Mazindol) ou grâce aux techniques de marquage immunohistochimique réalisé par infusion des coupes dans de la tyrosine hydroxylase (**Fig 19**). Ce modèle offre à l'expérimentateur un large éventail de possibilités puisque les lésions peuvent être unilatérales ou bilatérales, partielles ou totales en fonction de la problématique abordée. L'amplitude de la lésion est un paramètre contrôlable qui dépend du volume de 6-OHDA administré et du site d'injection.

Initialement, la plupart des études consistaient en une injection unilatérale de 6-OHDA au niveau du faisceau ascendant médian chez le rat. Dans ce cas, la toxine entraîne une destruction totale des neurones dopaminergiques du cortex préfrontal dorsolatéral et du cortex préfrontal antérieur conduisant à une neurodégénérescence nettement plus extensive que celle observée chez l'homme et ne présentant pas d'inclusion intracellulaire assimilable aux corps de Lewy. De plus, le caractère aigu de la lésion ne mime pas le caractère lent et progressif de la maladie, et les modifications comportementales observées chez l'animal lésé ne présentent que peu de points communs avec la symptomatologie rencontrée chez le patient parkinsonien.

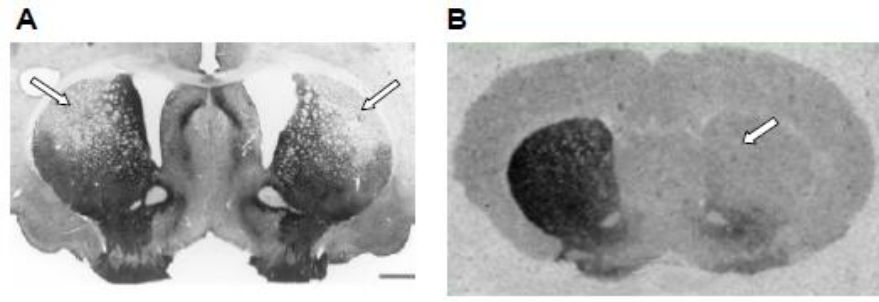


Figure 19. Illustrations de la lésion bilatérale partielle et de la lésion unilatérale des neurones dopaminergiques au moyen de 6-OHDA : A. Coupe frontale d'un cerveau de rat illustrant une lésion bilatérale partielle au niveau du striatum dorsal par marquage à la tyrosine hydroxylase ; B. Autoradiographie d'une coupe frontale d'un cerveau de rat au niveau du striatum révélant la déplétion dopaminergique unilatérale par liaison du 3H-Mazindol.

Ces lésions bilatérales massives de la voie dopaminergique nigro-striatale produisent des déficits moteurs sévères accompagnés de comportements aphagiques et adipsiques compromettant, dans la grande majorité des cas, la survie des animaux (Ungerstedt *et al.*, 1971).

Les lésions unilatérales permettent de diminuer la mortalité des animaux. Toutefois, la limite du modèle unilatéral repose notamment sur l'influence potentielle de l'hémisphère intact sur l'hémisphère lésé et inversement. En effet, il a été montré dans plusieurs études que les compensations et récupérations motrices pourraient résulter d'un phénomène de «sprouting» de fibres provenant du côté intact et venant innervier le côté lésé, faisant ainsi référence à la notion de relations fonctionnelles interhémisphériques des voies nigro-striées (Roedter *et al.*, 2001 ; pour revue, voir Deumens *et al.*, 2002).

L'administration de la 6-OHDA directement dans la SNc constitue un modèle plus viable que le modèle précédent. Dans ce modèle, la dégénérescence est antérograde car la destruction s'opère sur les fibres dopaminergiques qui se propagent vers les structures efférentes de la SNc.

Toutefois, dans ce cas, l'atteinte majeure du système dopaminergique nigro-strié peut être accompagnée d'une atteinte partielle de l'ATV médiane (Drui *et al.*, 2013).

D'un point de vue comportemental, la lésion unilatérale par injection de 6-OHDA unilatéralement dans la SNc engendre une asymétrie posturale caractérisée par une déviation de la tête et de la queue de l'animal vers le côté ipsilatéral, et un comportement moteur asymétrique, conséquence du déséquilibre de la transmission dopaminergique entre les deux hémisphères (Ungerstedt, 1968). Les rats peuvent développer des rotations spontanées persistant plus ou moins longtemps selon le degré de la lésion ou bien un mouvement de torsion de la tête vers le côté ipsilatéral à la lésion (Schwartz et Huston, 1996 ; Henderson *et al.*, 1998 ; Tolwani *et al.*, 1999). La lésion unilatérale par administration de 6-OHDA provoque également d'autres déficits comportementaux comme des négligences sensorimotrices, particulièrement du côté contralatéral à la lésion, mises en évidence par le test de « désengagement » (Schwartz et Huston, 1996) ou bien par le test de temps de réaction de choix (Carli *et al.*, 1985 ; Phillips et Brown, 1999, Darbaky *et al.*, 2003). Selon Carli *et al.* (1985), ces déficits pourraient résulter d'un défaut d'initiation des réponses de ce côté. Selon Darbaky et ses collaborateurs, l'impossibilité des animaux lésés unilatéralement à réaliser la tâche de temps de réaction serait due à une atteinte des systèmes responsables des processus de sélection de la réponse. En effet, dans la tâche de temps de réaction de choix, les rats réagissaient aux stimuli lumineux mais ne parvenaient pas à faire un choix. L'état figé des animaux pourrait être attribué à l'étendue de la lésion unilatérale de la SNc qui aurait ainsi pu affecter la voie dopaminergique mésocorticolimbique (Darbaky *et al.* 2003). Cet état semble mimer l'akinésie psychique présente dans la MP. De plus, une étude comportementale récente (Drui *et al.*, 2013) a montré que les lésions 6-OHDA de la SNc n'affectent pas la coordination motrice des rats ni leur activité exploratoire et locomotrice spontanée dans une aire ouverte. De plus, la lésion ne modifie ni la vitesse de déplacement ni la coordination ambulatoire. Néanmoins, la lésion modifie la fréquence d'ajustement des pas dans un test de réajustement postural. Ces résultats suggèrent que la lésion

6-OHDA de la SNc contribuerait à l'émergence de troubles akinétiques, tout en préservant les capacités motrices des animaux.

Également, la lésion 6-OHDA de la SNc entraîne une perte de poids qui s'accroît au cours du temps et s'accompagne d'une diminution de la consommation journalière d'eau et de nourriture (Druj *et al.*, 2013) alors qu'une lésion antérograde de l'ATV médiane n'entraîne aucune modification de ces consommations. Toutefois, la lésion 6-OHDA de la SNc n'a pas d'effet dans un test de préférence de place conditionnée (PPC) pour une nourriture appétante (Crackers). Dans une tâche d'auto-administration d'une solution sucrée en ratio fixe, la lésion de la SNc diminue le nombre d'appui que les animaux sont prêts à faire pour obtenir une solution sucrée sans altérer la compréhension de la tâche. Elle induit également une diminution du nombre de ratios complétés dans une tâche de ratio progressif, également sans altérer la compréhension de la tâche par les rats (Druj *et al.*, 2013). De plus, la lésion 6-OHDA de la SNc augmente l'anxiété mesurée dans une tâche d'évitement clair/obscur et sur un labyrinthe en croix surélevé (LCS). Elle conduit également à l'émergence d'un phénotype dépressif en réduisant le temps de « nage forcée » dans la tâche du même nom (Druj *et al.*, 2013).

L'administration de la 6-OHDA directement dans le striatum dorsal constitue également un modèle viable de la maladie de Parkinson. Dans ce modèle, la dégénérescence est rétrograde car la destruction s'opère sur les fibres dopaminergiques qui se projettent vers les structures afférentes du striatum dorsal (i.e. SNc). Contrairement à la déplétion induite par la lésion dopaminergique unilatérale de la SNc (85 à 95%), la lésion striatale bilatérale partielle produit une déplétion dopaminergique plus modérée (50 à 60%). Dans ce cas, la toxine est captée par les transporteurs des catécholamines situés sur les terminaisons dopaminergiques nigro-striées provoquant leur dégénérescence.

Ce modèle de lésion rétrograde présente des avantages différents des modèles antérogades. Le premier est relatif à la possibilité d'induire une lésion bilatérale, permettant ainsi une meilleure imitation de la dégénérescence observée chez les patients parkinsoniens. De plus, ce

modèle permet de réaliser des lésions striatales plus ou moins extensives, corrélées à différents degrés de sévérité des déficits, permettant de reproduire aussi bien des stades précoces que des stades plus avancés de la maladie. Un autre avantage de ce modèle bilatéral rétrograde est qu'il ne provoque pas de comportement aphagique et adipsique contrairement aux modèles bilatéraux antérogrades, pour de faibles concentrations de 6-OHDA (Lopez et Amalric, communication personnelle). À la dose utilisée dans notre étude (3µl à 4µg/µl de 6-OHDA, soit 12µg de 6-OHDA par hémisphère injecté), nous avons effectué du nursing en présentant aux rats leur nourriture habituelle d'animalerie réduite en bouillie dans de l'eau pour favoriser la récupération post-lésionnelle. Le fait de travailler de manière bilatérale affranchirait également de tout processus compensatoire interhémisphérique.

La principale limite de ce modèle se situe dans son caractère transitoire. En effet, les effets induits par ce type de lésion sont visibles au maximum pendant 8 semaines (Yuan *et al.*, 2005), délai raisonnable pour des études cellulaires visant à identifier les différents marqueurs sensibles à la déplétion dopaminergique, mais relativement court pour des expérimentations comportementales où le conditionnement des animaux se déroule sur plusieurs mois.

L'injection bilatérale de la toxine dans le striatum constitue l'un des modèles les plus représentatifs des processus physiopathologiques rencontrés chez le patient. Les effets de cette lésion sont peu ou pas visibles sur l'activité motrice et spontanée des animaux (les animaux ne présentent pas de déficits posturaux de catatonie). Cependant, les déficits peuvent être mis en évidence chez le rat dans un test de temps de réaction simple qui permet une analyse fine des déficits de types akinétiques (Amalric et Koob, 1987 ; Amalric *et al.*, 1995 ; Smith *et al.*, 2002 ; Darbaky *et al.*, 2003). En effet, la lésion bilatérale des afférences dopaminergiques du striatum dorsal provoque un allongement des temps de réaction (Baunez *et al.*, 1995 ; Breysse *et al.*, 2002, 2003 ; Coccurello *et al.*, 2004 ; Turle-Lorenzo *et al.*, 2005). De plus, la lésion a un effet sur le nombre d'anticipations faites par les rats dans la tâche (Amalric *et al.*, 1995 ; Darbaky *et al.*, 2003). Dans l'étude d'Amalric et ses collaborateurs, les lésions bilatérales du striatum ont

produit une déplétion dopaminergique étendue (75%) au niveau de régions allant du striatum dorsal au striatum ventral, en épargnant toutefois le NAcc. L'extension de la lésion au niveau ventral aurait pu entraîner une altération des processus attentionnels contrôlant les réponses conditionnées (Amalric *et al.*, 1995). Cependant, dans l'étude de Darbaky et ses collaborateurs, la lésion partielle du striatum dorsal n'était pas aussi étendue que dans l'étude précédemment citée (Amalric *et al.*, 1995) concernant les régions ventrales du striatum. En effet, les lésions dopaminergiques étaient restreintes au territoire dorsolatéral rostral du striatum et s'étendaient légèrement sur les territoires ventraux caudaux du striatum. Ainsi, l'élévation du nombre d'anticipations ne semble pas spécifique d'une atteinte du striatum ventral. Également, dans les études de Baunez et Robbins (1999) la lésion bilatérale striatale, même à des doses légèrement inférieures à celles utilisées dans l'étude de Darbaky *et al.* (2ml/côté (Baunez et Robbins, 1999) vs. 3µl/côté (Darbaky *et al.*, 2003), à la dose similaire de 4µg/µl), affectaient les mêmes territoires striaux. Cette lésion a induit une augmentation des persévérations (appuis sur le levier après apparition du stimulus) dans une tâche de temps de réaction (TR) de choix. Les relâchements d'appui anticipés dans la tâche de TR simple pourraient alors être interprétés comme un déficit persévératif. Une autre hypothèse a été formulée par Darbaky et al (2003). En effet, lors du conditionnement, les rats montraient un comportement d'appuis répétitifs sur le levier dans les premières sessions alors qu'avec un entraînement progressif, les animaux apprenaient à attendre, pendant plusieurs délais variables, la présentation du stimulus lumineux avant de relâcher le levier. Ainsi, il serait possible que la déplétion dopaminergique ait altéré la notion d'association du stimulus conditionné à la réponse, bien que cette association ait été acquise lors de l'apprentissage. De plus, l'augmentation des anticipations indique que la déplétion dopaminergique favoriserait dans ce cadre l'expression de comportements spontanés. De plus, des études ont montré que l'augmentation du nombre d'anticipations consécutives à la lésion dopaminergique pouvait se produire sans augmentation de l'activité locomotrice (Baunez *et al.*, 1995).

La lésion du striatum dorsal augmente le nombre de réponses incorrectes (omission de la réponse au stimulus préparatoire), sans altérer ni

l'activité motrice générale des animaux, ni l'apprentissage de la stratégie correcte (Darbaky *et al.*, 2003). Pour Darbaky et ses collaborateurs, ces résultats suggèrent que la lésion partielle du striatum dorsal mime le symptôme d'akinésie psychique de la MP. La lésion striatale ventrale produit, au contraire, un large répertoire de réponses incorrectes comme le relâchement prématuré du levier et des appuis retardés. La dénervation dopaminergique des sous-régions dorsales et ventrales du striatum affecterait différemment la préparation et l'exécution du mouvement dans un test de réponse retardée chez le rat. Le striatum dorsal semble être impliqué dans l'utilisation correcte des informations externes sensorielles pour l'initiation du comportement conditionné, alors que le striatum ventral paraît être principalement concerné par l'attente temporelle du stimulus imminent qui sous-tend le mouvement (pour revue, voir Robbins et Brow, 1990).

Dans la tâche de TR de choix proposée par Courtière et ses collaborateurs (2005), les chercheurs ont manipulés l'intensité du signal et la force requise pour l'activation du levier. Dans cette étude, les altérations induites par la lésion semblent indépendantes de la force requise dans la tâche. L'augmentation des TR par la lésion s'accompagne d'une disparition de l'effet de l'intensité du signal, montrant que la lésion porte atteinte aux processus liés aux stimuli. Néanmoins, l'effet de l'intensité du signal réapparaît lors de la deuxième semaine de réalisation de la tâche, correspondant à la troisième semaine post-chirurgie. Ainsi, alors que les processus liés aux stimuli sont rétablis, d'autres processus centraux persistent. Cinq semaines après la chirurgie, les rats ont récupéré des déficits de la lésion sur les TR.

De plus, le striatum dorsal est impliqué dans la recherche compulsive de drogue. D'une part, chez l'humain, une diminution du marquage des récepteurs dopaminergiques de type D2 est observée au niveau du striatum dorsal mais pas ventral (Volkow *et al.*, 2006). D'autre part, une étude réalisée en microdialyse chez le rat montre qu'au cours des comportements de recherche de cocaïne, la libération de dopamine dans le striatum dorsal est sous le contrôle des indices associés à la drogue (Ito *et al.*, 2002).

Le rôle spécifique du striatum dorsolatéral dans l'apprentissage d'habitude a été reconnu chez l'humain (Tricomi *et al.*, 2009). Également, chez le rat, le striatum dorsal est impliqué dans la formation d'habitudes (pour revue, voir Balleine *et al.*, 2007 ; Hernandez *et al.*, 2006) et dans le développement de séquences motrices rigides dans un labyrinthe complexe (Yin et Knowlton, 2004).

Néanmoins, au sein même du striatum dorsal, les divisions latérales et médianes ont des effets différents sur l'apprentissage d'une tâche de choix (Moussa *et al.*, 2012). L'étude de Moussa et ses collaborateurs est la première à montrer que l'inactivation du striatum dorsal latéral accélère l'apprentissage de comportements dirigés, alors que l'inactivation du striatum dorsal médian n'a pas d'effet sur la vitesse de l'apprentissage. Cet effet est interprété en termes d'un rôle du striatum dorsolatéral dans l'inactivation de la formation de nouvel apprentissage au niveau du striatum ventral (Cardinal *et al.*, 2002 ; Berridge et Robinson, 1998). En accord avec cette hypothèse, des travaux récents montrent que l'activation distincte des parties ventrales et dorsales du striatum serait impliquée dans une boucle de rétrocontrôle impliquant le circuit dopaminergique (Ikeda *et al.*, 2013). En effet, ces études réalisées en microdialyse montrent que la stimulation des récepteurs dopaminergiques de type D1 et D2 au niveau du shell du NAcc diminue les flux dopaminergiques au niveau du striatum dorsal et du core du NAcc. De plus, l'inhibition des récepteurs D1 et D2 dans le core augmente les concentrations de dopamine dans la partie ventrolatérale du striatum. Ces découvertes indiquent que les projections nigro-striato-nigree permettent une activation sérielle des composants du striatum. Ainsi, le striatum dorsal pourrait jouer un rôle à la fois dans la formation d'habitudes et dans la diminution de l'impact des informations sensorimotrices au niveau du NAcc (Ikeda *et al.*, 2013).

3.4. Modèle d'intoxication au MPTP

Le MPTP est une protoxine active, capable de franchir la barrière hémato-encéphalique grâce à sa structure lipophile, avant d'être oxydée en un ion 1-méthyl-4-phénylpyridinium (MPP⁺) par la monoamine oxydase B (MAO-B)

au niveau astrocytaire. Le MPP⁺, la toxine active, diffuse ensuite vers les terminaisons des neurones dopaminergiques où il est recapté sélectivement grâce à sa forte affinité pour les transporteurs de la dopamine. Il s'accumule alors au niveau des vésicules synaptiques et des mitochondries pour exercer sa toxicité en inhibant le complexe enzymatique de la chaîne mitochondriale, entraînant un stress oxydatif conduisant à la mort neuronale (Blum *et al.*, 2001 ; Betarbet *et al.*, 2002 ; Dawson *et al.*, 2002) (**fig. 18**, ci-dessus).

Le MPTP est utilisé principalement chez le singe et la souris. Il n'a pas d'effet chez le rat. Chez le primate, l'administration systémique de MPTP, par voie sous-cutanée, intrapéritonéale, intramusculaire ou intraveineuse, permet de reproduire la plupart des signes cliniques de la maladie de Parkinson, incluant la rigidité, l'akinésie et l'asymétrie posturale (Burns *et al.*, 1983 ; Bloem *et al.*, 1990), le tremblement restant dépendant de l'espèce considérée de primate (Bergman *et al.*, 1998 ; Raz *et al.*, 2000). L'étude post-mortem des animaux intoxiqués révèle une dégénérescence marquée des neurones de la SNc accompagnée d'une réduction dramatique des taux de dopamine striataux. Chez certains animaux âgés, la présence d'inclusions neuronales exprimant l' α -synucléine a été observée (Beal, 2001). La limite de ce modèle est qu'il ne reproduit pas l'évolution temporelle très lente de la maladie observée chez l'homme. Néanmoins, l'administration chronique de faibles doses de MPTP permettrait d'obtenir une perte neuronale progressive, proche de l'évolution de la maladie humaine (Dawson *et al.*, 2002 ; Betarbet *et al.*, 2002). De plus, ce modèle se heurte à des contraintes écologiques, éthiques, logistiques du fait de sa toxicité qui limite son utilisation à un nombre réduit de laboratoires (Féger *et al.*, 2002 ; Jenner, 2003).

3.5. Le modèle d'intoxication à la roténone

La roténone est un pesticide organique largement utilisé dans l'agriculture extensive qui, chez l'animal, a la propriété d'inhiber de manière spécifique le complexe I de la chaîne respiratoire mitochondriale des neurones

dopaminergiques (**fig. 18**, ci-dessus). Injectée par voie intraveineuse, la roténone induit, chez le rat, une dégénérescence progressive de la voie nigro-striée corrélée à une diminution de l'immunoréactivité pour la tyrosine hydroxylase et pour le transporteur de la dopamine. Des inclusions neuronales exprimant l' α -synucléine et l'ubiquitine sont également présentes dans ce modèle et comparables aux corps de Lewy observés en clinique humaine.

D'un point de vue comportemental, le modèle d'intoxication à la roténone induit une bradykinésie, une instabilité posturale, une rigidité sévère et parfois un tremblement (Betarbet *et al.*, 2000, 2002). Ce modèle d'intoxication représente un modèle expérimental complet de la maladie de Parkinson, mais l'importante variabilité interindividuelle de la susceptibilité à la toxine ainsi que la grande difficulté à créer et maintenir des lésions bilatérales stables représentent les principaux inconvénients de ce modèle.

4. Preuve de l'implication physiopathologique des ganglions de la base dans la maladie de Parkinson

L'expression physiopathologique majeure observée lors de la maladie de Parkinson résulterait d'une augmentation de l'activité neuronale au sein du complexe de sortie GPi/EP et SNr, aboutissant à une inhibition excessive de la voie thalamocorticale (DeLong, 1990). *In fine*, ce dysfonctionnement se traduit par une activation excessive des structures de sortie des GB qui entraîne une inhibition accrue des voies thalamo-corticales générant les troubles du mouvement caractéristiques de la maladie de Parkinson.

D'une façon générale, les premières études portant sur l'effet des lésions dopaminergiques ont montré des changements opposés du niveau d'expression des récepteurs D1 et D2 ainsi que des neuropeptides associés aux voies directe et indirecte. Pour les neurones de la voie directe, les niveaux d'expression de la substance P, de la dynorphine et des récepteurs D1 sont généralement diminués, alors que ceux des enképhalines et des récepteurs D2 sont augmentés pour les neurones de la voie indirecte (Young

et al., 1986 ; Gerfen *et al.*, 1990, 1991, 2000 ; Salin and Nieoullon, 1996). De plus, une étude électrophysiologique menée chez le rat a montré que la lésion dopaminergique est associée à une augmentation d'activité des neurones efférents du striatum faisant partie de la voie indirecte et à une diminution d'activité des neurones de la voie directe confirmant ainsi les hypothèses du modèle classique (Mallet *et al.*, 2006).

Chez le singe, les études basées sur l'analyse de l'activité métabolique (par autoradiographie du 2-deoxyglucose) ont montré que l'activité du GPe était soit augmentée dans le cas de dyskinésies, soit diminuée chez le singe parkinsonien traité au MPTP (Mitchell *et al.*, 1985, 1989). Les données électrophysiologiques chez le singe MPTP ont également montré que les taux de décharge du GPe et du GPi varient en sens inverse avec des activités respectivement augmentées et diminuées (Miller and DeLong, 1988 ; Fillion and Tremblay, 1991). D'autres études ont montré également une diminution des taux de décharge du GPe chez le singe MPTP (Boraud *et al.*, 1998; Raz *et al.*, 2000), alors que certaines études n'ont constaté aucun changement (Bezard *et al.*, 1999; Boraud *et al.*, 2001). Également, chez le rat, la diminution des taux de décharge du GP après lésion dopaminergique n'est pas toujours retrouvée (Hassani *et al.*, 1996; Breit *et al.*, 2007).

Plus récemment, l'étude de Soares *et al.* (2004), montre une diminution du taux de décharge des neurones du GPe, mais aussi une diminution des concentrations extracellulaires en GABA au niveau du NST, chez le singe MPTP (Soares *et al.*, 2004), confirmant ainsi que la baisse d'activité du GP après déplétion dopaminergique pourrait être à l'origine de l'hyperactivité du NST. En accord avec l'hypothèse selon laquelle la diminution d'activité du GP peut entraîner des symptômes parkinsoniens, la lésion unilatérale de cette structure chez le singe sain ou intoxiqué au MPTP induit des ralentissements moteurs ou aggrave l'état parkinsonien des animaux (Alamy *et al.*, 1994; Blanchet *et al.*, 1994 ; Zhang *et al.*, 2006) et entraîne une augmentation du taux de décharge du GPi (Zhang *et al.*, 2006). Chez le rat, les lésions du GP semblent confirmer l'hypothèse classique, puisque celles-ci entraînent une baisse d'activité motrice ainsi qu'un état cataleptique (Ossowska *et al.*, 1983 ; Hauber *et al.*, 1998).

Le GPe serait donc théoriquement plus inhibé dans la MP, ce qui conduit à une augmentation d'activité du NST. Néanmoins, chez le rat lésé au moyen de la 6-OHDA, l'augmentation du taux de décharge des neurones du NST est beaucoup plus marquée (environ cinq fois plus) qu'après une lésion du GP (Hassani *et al.*, 1996). L'origine de l'augmentation anormale d'activité du NST dans la MP (Miller and DeLong, 1987 ; Hollerman et Grace, 1992 ; Bergman *et al.*, 1994 ; Hassani *et al.*, 1996) ne peut donc pas s'expliquer uniquement par une baisse d'activité au niveau du GPe.

Le NST reçoit également des projections excitatrices multiples provenant du cortex cérébral, mais aussi des afférences issues du NPP ainsi que des noyaux parafasciculaire et centromédian du thalamus. Certaines données de la littérature montrent une augmentation d'activité de ces noyaux thalamiques chez des rats traités à la 6-OHDA (Orieux *et al.*, 2000). De plus, la lésion du NPP réduit l'augmentation d'activité au niveau du NST et de la SNr induite par la lésion dopaminergique (Breit *et al.*, 2006). Ainsi, il est possible que des changements d'activité de ces structures puissent contribuer à l'hyperactivité du NST. Par ailleurs, l'innervation dopaminergique du NST pourrait jouer également un rôle important dans le contrôle de son activité (voir **chapitre 3.2.1.4**).

Différents schémas de décharges caractérisent ainsi l'état « normal » et l'état pathologique des GPe et NST dans la maladie de Parkinson. Dans l'état normal, les activités électrophysiologiques synchrones sont très faibles entre les différents noyaux des GB, alors que suite à la déplétion dopaminergique, le GPe, le GPi et le NST ont un patron de décharge "en bouffée" ainsi qu'une synchronicité plus prononcée (Bergman *et al.*, 1994 ; Raz *et al.*, 2000; Soares *et al.*, 2004 ; pour revue, voir Bevan *et al.*, 2002).

Bien que les mécanismes qui sous-tendent ces phénomènes restent encore à élucider, une hypothèse intéressante suggère que ces activités pourraient provenir des interactions réciproques entre le GP et le NST (Plenz et Kital, 1999). En effet, les neurones du NST génèrent des activités en bouffée en réponse à une stimulation du GP (Plenz and Kitai, 1999). En retour, le NST pourrait ainsi influencer l'activité du GP, créant ainsi un système d'oscillations auto-entretenues au sein d'un "pacemaker" GP-NST (Bevan *et al.*, 2002). En effet, même après désafférentation corticale,

environ 20% des neurones du NST continuent à présenter une activité oscillatoire anormale, ce qui suggère que la déplétion en dopamine provoque la genèse de rythmes indépendants au sein du circuit subthalamo-pallidal (Magill *et al.*, 2001). De plus, la lésion du GPe abolit les décharges en bouffées du NST dans un modèle *in vitro* (Plenz et Kital, 1999).

Également, la déplétion dopaminergique ainsi que les antagonistes dopaminergiques induisent une augmentation de la fréquence de décharge et une augmentation du nombre de neurones déchargeant en bouffées dans la SNr (Benazzouz *et al.*, 2000 ; Tai *et al.*, 2003). La déplétion dopaminergique induirait ainsi une forte réactivité du système subthalamo-pallidal aux afférences d'origine corticale (Magill *et al.*, 2000, 2001).

De plus, la dopamine participe à la modulation des états bas et haut au niveau des neurones épineux moyens du striatum. Après déplétion dopaminergique, les neurones du striatum présentent une réduction de la taille et de la durée des hyperpolarisations lors des états bas et ces neurones sont activés plus fréquemment par les entrées corticales (Tseng *et al.*, 2001 ; Murer *et al.*, 2002). La déplétion dopaminergique entraînerait donc une augmentation de l'activité de la transmission glutamatergique cortico-striée (Nieoullon *et al.*, 1983 ; Lindefors et Ungerstedt, 1990 ; Anglade *et al.*, 1996 ; Calabresi *et al.*, 1996 ; Meshul *et al.*, 1999).

Des études montrent également que la perte dopaminergique est associée à des changements morphologiques au niveau des neurones efférents du striatum et notamment une diminution de la densité des épines dendritiques de ces neurones (Ingham *et al.*, 1989 ; Zaja-Milatovic *et al.*, 2005 ; Villalba *et al.*, 2008). De plus, une étude récente menée chez le rat montre que, dans le cas d'une lésion dopaminergique ou après traitement à la réserpine, cette perte d'épines dendritiques est associée aux neurones de la voie indirecte, mais pas à ceux de la voie directe (Day *et al.*, 2006a). Bien que cela reste à confirmer, ce changement pourrait avoir des conséquences fonctionnelles importantes, notamment en altérant la transmission cortico-striée et ceci de façon différentielle entre les neurones striataux de la voie directe et de la voie indirecte.

Au niveau du NST, la déplétion dopaminergique entraîne une augmentation de la fréquence de décharge des neurones, une augmentation

du nombre de neurones déchargeant en bouffées, une augmentation de la synchronisation et une tendance à perdre la spécificité des champs récepteurs (Robledo et Feger, 1991; Hollerman et Grace, 1992 ; Bergman *et al.*, 1994 ; Wichmann *et al.*, 1994 ; Magarinos-Ascone *et al.*, 2000 ; Magnin *et al.*, 2000 ; Levy *et al.*, 2002). Mais la déplétion dopaminergique ne modifie pas le volume ni le nombre de neurones qui composent le NST (Hardman *et al.*, 1997). Comme la lésion du NST réduit les symptômes akinétiques de la MP dans des modèles animaux et que la SHF mime cet effet, le modèle physiopathologique conduit à l'application de la SHF du NST pour réduire l'inhibition tonique induite sur les voies de sorties motrice par le NST afin de pouvoir réactiver les réseaux thalamo-corticaux (Benazzouz *et al.*, 1993, Kumar *et al.*, 1998 ; Rodriguez *et al.*, 1998).

Toutefois, il convient de prendre en compte les altérations d'autres structures dans le schéma d'organisation physiopathologique des GB. C'est notamment le cas du complexe CM/PF dont les neurones dégénèrent au cours de la MP (Henderson *et al.*, 2000). De plus, le modèle des voies directes et indirectes ne permet qu'une représentation restreinte du fonctionnement des GB dans la maladie. En effet, tout d'abord, la contribution exclusive d'un type de récepteur dopaminergique par voie respective est aujourd'hui controversée du fait que des collatérales d'axones s'établissent entre les axones des neurones striataux quel que soit le type de récepteurs dopaminergiques présent sur les dendrites de ces neurones (Aizman *et al.*, 2000). L'activation dissociée de ces neurones pourrait néanmoins être attribuée à l'activité des interneurones cholinergiques du striatum (Parent et Hazrati, 1995a). D'autre part, le NST est directement connecté aux structures de sortie des ganglions de la base par une voie qui n'est pas la voie indirecte puisque les neurones du NST qui se projettent en direction du GPi n'appartiennent pas aux territoires de ce noyau qui reçoivent les projections axonales issues du GPe (Parent et Hazrati, 1995b.). De plus, le modèle classique est contrarié par le fait que le NST, comme nous l'avons vu dans le paragraphe sur les GB, constitue une entrée importante dans le réseau limbique au même titre que le striatum, puisqu'il reçoit des projections directes en provenance de multiples aires corticales (Nambu *et al.*, 1997 , 2002) et permet lui aussi l'intégration de signaux

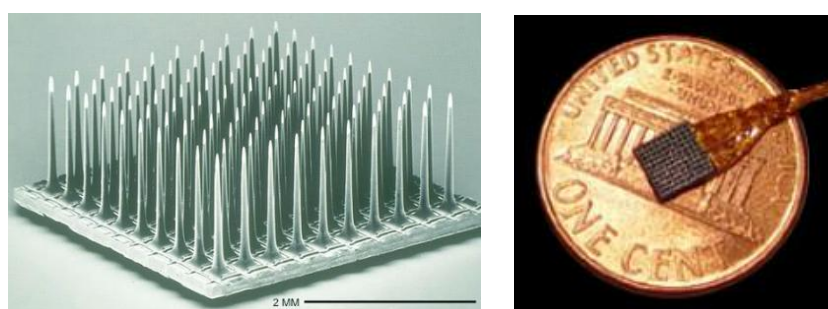
ascendants en provenance des noyaux dopaminergiques (SN et ATV) (Brown *et al.*, 1979 ; Campbell *et al.*, 1985 ; Canteras *et al.*, 1990 ; Lavoie *et al.*, 1989 ; Hassani *et al.*, 1997 ; Gauthier *et al.*, 1999 ; François *et al.*, 2000 ; Cragg *et al.*, 2004).

5. Comment marche la stimulation cérébrale profonde ?

La stimulation cérébrale profonde (DBS : « deep brain stimulation ») est une technique utilisée dans le traitement de pathologies du mouvement comme la maladie de Parkinson, la dystonie mais aussi le traitement de l'épilepsie ou celui des troubles psychologiques comme la dépression (Kringelbach *et al.* 2007), le trouble obsessionnel compulsif (Mallet *et al.*, 2002), ou même l'éveil des comas végétatifs (Yamamoto *et al.*, 2010). Il importe d'affecter au minimum les possibilités comportementales des patients. Ainsi, le choix de la structure en fonction de ses implications fonctionnelles est primordial.

La technique de DBS consiste en l'implantation d'électrodes de stimulation (**Fig. 20**) (généralement de manière bilatérale) au niveau d'une structure cible après repérage par imagerie cérébrale dans un premier temps, puis, dans un second temps, par exploration électrophysiologique.

Figure 20. Micropuce de stimulation intracérébrale (MedTronic Inc.)



Globalement, les effets de la SHF se rapprochent de ceux induits par les lésions des structures correspondantes, ce qui tend à suggérer que ses effets se traduiraient par une inhibition de l'activité neuronale de la structure cible

(Bergman *et al.*, 1990 ; Aziz *et al.*, 1991 ; Benazzouz *et al.*, 1993 ; Limousin *et al.*, 1995 ; 1998). Toutefois, aucun argument ne peut valider formellement cette hypothèse et les mécanismes sous-tendant les effets de la SHF sont encore mal connus et s'avèrent extrêmement complexes (Benazzouz et Hallett, 2000 ; Dostrovsky and Lozano, 2002 ; Vitek, 2002).

5.1. Principes électrophysiologiques de la stimulation cérébrale profonde

Georges Weiss (1901) est le premier à poser la question de l'action d'une excitation électrique sur les nerfs ou les muscles. Il fonde la loi fondamentale de l'électrostimulation : $Q(t) = V(t) dt = a + bt$ où Q est le produit du temps par le voltage $V(t) dt$, où les coefficients a et b dépendent des conditions expérimentales. Pour lui, il y aurait toujours un minimum d'énergie dérivée qui dépend de la durée de pulsation, mais la forme de l'impulsion électrique ne joue pas un rôle prépondérant. Puis, Lapique (1909) montre que cette « énergie minimum » est a/b , ce qui fut ensuite appelé chronaxie (temps minimum nécessaire pour qu'un courant électrique double la force de la rhéobase (minimum de courant électrique d'une durée infinie qui conduit à un potentiel d'action) de manière à conduire à la stimulation d'une cellule nerveuse). La valeur correcte pour la chronaxie et la rhéobase sont obtenues par l'utilisation de la moyenne des voltages pour la construction de la courbe d'intensité / durée, ainsi : $Q(t)/t = 1/t \int_0^t U(\tau) d\tau = U_{th}$ (temps moyen d'atteinte du seuil du voltage pendant la durée de l'impulsion t). La relation de Weiss-Lapique entre l'amplitude de la stimulation et la durée de l'impulsion peut se simplifier par : $U_{th} = U_{rh} [1 + (tch/t)]$ ou en termes de courant $I_{th} = I_{rh} [1 + (tch/t)]$ où I_{th} est le courant seuil et I_{rh} le courant de la rhéobase (pour revue, voir Gubellini *et al.*, 2009).

Ces équations sont dites « simples » et la stimulation électrique du cerveau rencontre de plus profonds questionnements concernant notamment la nature anisotrope du tissu qui entoure l'électrode et l'hétérogénéité des propriétés électrophysiologiques des éléments stimulés aux niveaux cellulaires et structuraux (Gubellini *et al.*, 2009). Ainsi, différents éléments

neuronaux ont différentes chronaxies (fibres larges myélinisées : 30-200 μ s ; corps cellulaire et dendrites : 1-10ms). Ces valeurs renvoient au fait que la stimulation cérébrale profonde présente des effets qui résulteraient en premier lieu de l'activation des axones plutôt que des dendrites ou de corps cellulaires (McIntyre *et al.*, 2004, 2010 ; Gubellini *et al.*, 2009).

McIntyre et Grill (1999) ont proposé l'hypothèse que l'activité au niveau des corps cellulaires et des axones serait décuplée lors de la stimulation. Une hyperpolarisation se produirait autour de la région dépolarisée, ce qui pourrait résulter en une hyperpolarisation des corps cellulaires couplée à une génération de potentiels d'action dans l'axone. La DBS aurait ainsi pour effet global une inhibition des décharges neuronales de la structure cible et une augmentation de ses sorties synaptiques (Windels *et al.*, 2000, 2003 ; McIntyre *et al.*, 2004).

L'anisotropie du tissu est un facteur important. En effet, en fonction de l'orientation des axones par rapport à l'influx du courant (ou au gradient de voltage), l'efficacité de la DBS est différente avec une efficacité maximale sur les fibres parallèles. Le placement de l'électrode et sa configuration sont donc cruciaux pour déterminer les résultats d'une DBS (pour revue, voir Gubellini *et al.*, 2009). De plus, la conductivité (résistance) des différentes structures est importante et peut d'ailleurs varier en fonction des états neurologiques pathologiques dans lesquels la DBS est utilisée. Également, il faut prendre en compte le fait que les valeurs de la chronaxie et de la rhéobase augmentent quand la distance entre l'électrode et l'axone ciblé augmente. Bien que ces facteurs limitent la diffusion du courant, il ne faut pas oublier le fait que le DBS touche aux structures interconnectées (Windels *et al.*, 2000, 2003). Le modèle computationnel de Jonhson et McIntyre (2008) propose ainsi que l'effet de la DBS dépendra de la proportion relative des efférences des structures touchées par la stimulation.

Au niveau local et au niveau des neurones afférents du noyau stimulé, les décharges de potentiels d'actions correspondent de manière temporelle aux pulsations de stimulation, ce qui démontre la capacité de la SHF à entraîner l'activation des neurones à la fréquence de stimulation par des activations directes de l'axone (Hashimoto *et al.*, 2003 ; Maurice *et al.*, 2003 ; Li *et al.*, 2007 ; Hammond *et al.*, 2008).

5.2. Hypothèses d'action de la SHF du noyau subthalamique

5.2.1. Effets de la SHF du NST sur la structure propre

Le mécanisme d'action de la stimulation à haute fréquence (SHF) du NST est controversé. Les premières études *in vitro* ont montré que l'effet principal de la SHF appliqué pendant 25 s à 1 min à des fréquences allant de 100 à 200 Hz était une inhibition de l'activité des neurones (Beurrier *et al.*, 2001 ; Magarinos-Ascone *et al.*, 2002 ; Lee *et al.*, 2003). La stimulation provoque tout d'abord une bouffée de potentiel d'action qui est suivie d'un blocage de l'activité spontanée des neurones. La durée de l'inhibition est proportionnelle à la durée de la stimulation. Trois types d'effet de la SHF du NST sont observés sur son activité neuronale (Tai *et al.*, 2003). Un effet princeps inhibiteur est enregistré avec la diminution de la fréquence de décharge et de l'activité oscillatoire des neurones du NST (Tai *et al.*, 2003). S'ensuit un effet excitateur avec une augmentation de l'activité. Puis un retour des décharges à la fréquence de stimulation est enregistré. Enfin, l'inhibition des neurones locaux est l'effet majeur de la SHF (Tai *et al.*, 2003 ; Carlson *et al.*, 2010).

Très peu d'études ont été faites *in vivo* sur l'effet de la SHF sur l'activité des neurones du noyau subthalamique. Chez le rat anesthésié, la stimulation, appliquée très brièvement (5 à 10 s.), inhibe la majorité des neurones du NST, qu'ils soient enregistrés pendant ou après la stimulation (Benazzouz *et al.*, 2000 ; Tai *et al.*, 2003). D'autres études se sont penchées sur les effets de la stimulation pendant une longue période de stimulation (30 à 120 min) (Garcia *et al.*, 2003, 2005). Dans ces études, la stimulation provoque l'arrêt de l'activité spontanée des neurones et leur impose un nouveau patron d'activité. Celui-ci consiste en des bouffées d'activité dont tous les potentiels d'action sont provoqués par un stimulus, même si tous les stimuli ne provoquent pas de potentiel d'action. Cette activité est maintenue tout au long de la stimulation, elle est réversible et hautement reproductible. L'effet de la stimulation ne semble pas provenir de l'activation d'afférences puisqu'il n'est pas modifié par le blocage de la transmission glutamatergique ou GABAergique (Beurrier *et al.*, 2001 ; Garcia *et al.*, 2003). L'effet de la

stimulation est donc probablement dû à une action directe sur les neurones du NST.

L'activation neuronale induite par la SHF conduit à des changements complexes dans les taux de décharge, les patterns de décharge et le comportement des ensembles neuronaux en termes de propriétés de synchronisation et d'oscillation. Les activités oscillatoires relevées grâce à l'enregistrement des potentiels de champ locaux se rapprochent des activités électrophysiologiques observées grâce aux microélectrodes (Kuhn *et al.*, 2005). Dans la MP, le NST présente une activité caractéristique avec des décharges en bouffées (Miller et DeLong, 1987 ; Filon *et al.*, 1991 ; Bergman *et al.*, 1994 ; Boraud *et al.*, 1998) et des rythmes oscillatoires bêta (8-35 hertz) (Bergman *et al.*, 1994, 1998 ; Raz *et al.*, 2000 ; Magill *et al.*, 2001 ; Bevan *et al.*, 2002 ; Boraud *et al.*, 2002 ; Kuhn *et al.*, 2004). Le signal bêta est présent à la fois dans le GPi et le NST pour former un couplage cohérent d'activité (Brown *et al.*, 2001). La stimulation du NST à la fréquence des rythmes bêta chez le parkinsonien va induire une réduction de la vitesse d'exécution du mouvement ou une augmentation de la rigidité des patients (Chen *et al.*, 2007 ; Eusebio *et al.*, 2009 ; Little *et al.*, 2012). Avec l'administration de L-DOPA, l'activité oscillatoire gamma augmente dans le NST (Kuhn *et al.*, 2006) et cette augmentation est corrélée avec la diminution des activités bêta, ce qui se traduit donc par une diminution de la cohérence entre les activations du NST et celles du cortex observées à la fréquence bêta (Litvak *et al.*, 2011). L'activité oscillatoire bêta au niveau du NST associée aux symptômes parkinsoniens disparaît avant et pendant l'exécution de mouvements auto-générés (Amirnovin *et al.*, 2004). De plus, dans des tâches de go/no go réalisées chez le patient parkinsonien, l'augmentation du signal bêta dans le NST est associée au maintien d'un état sans mouvement (Kuhn *et al.*, 2004). Ces données suggèrent que l'activité bêta au niveau du NST serait impliquée dans le contrôle de l'inhibition motrice. De plus, l'activité bêta est couplée avec l'activité delta (inférieure à 4hz) dans les situations anxiogènes. D'un point de vue éthologique, la confrontation des individus à ces situations anxiogènes nécessiterait une augmentation de la prise d'informations sensorielles et une inhibition motrice afin de « voir sans être vu » (pour revue, voir McNaughton et Gray,

2003). Ainsi, la génération de rythmes bêta au niveau du NST et l'implication de ces rythmes dans le frein des réponses motrices pourrait suggérer un rôle du NST dans l'inhibition motrice induite par les états anxieux.

La SHF du NST pourrait supprimer la synchronisation de l'activité de la structure avec le rythme beta (Kuhn *et al.*, 2006, 2008 ; Bronte-Stewart *et al.*, 2009 ; Eusebio *et al.*, 2011). Toutefois, l'enregistrement de cette activité est difficile à obtenir du fait que des artefacts dus à la stimulation s'ajoutent à l'enregistrement. Mais ce problème se résout par l'utilisation d'amplificateurs spécifiques et par le calcul des différences d'intensités et de fréquences relevées sur des microélectrodes distantes (Rossi *et al.*, 2007). Le dépassement d'un certain seuil de stimulation est requis pour la disparition de l'activité bêta (Eusebio *et al.*, 2011). Mais une autre étude n'observe pas de suppression de cette activité par la SHF du NST (Foffani *et al.*, 2006). Néanmoins, il semble que les effets de la SHF du NST sur l'amélioration des performances des patients puissent varier en fonction de la capacité des sujets à réaliser des tâches de « tapping » (Chen *et al.*, 2006).

5.2.2. Effet de la SHF du NST sur les structures afférentes et efférentes

Des hypothèses de départ qui proposaient une inhibition fonctionnelle de la structure cérébrale stimulée à haute fréquence (Benazzouz *et al.* 1993, 1995 ; Benazzouz et Hallett, 2000 ; Beurrier *et al.*, 2001 ; Magarinos-Ascore *et al.* 2002 ; Anderson *et al.*, 2006) du fait de la similarité des effets de la stimulation avec les effets lésionnels dans le cas de la SHF du NST, nous sommes passés à l'hypothèse d'une activation (excitation ou inhibition) des fibres afférentes et/ou efférentes de la structure touchée par la stimulation (Holsheimer *et al.*, 2000 ; Dostrovsky et Lozano, 2002 ; Maurice *et al.* 2003 ; McIntyre *et al.* 2004 ; Perlmuter et Mink, 2006 ; Chang *et al.*, 2007 ; Kringelbach *et al.*, 2007 ; Hammond *et al.*, 2008 ; Montgomery et Gale, 2008 ; Xu *et al.*, 2008 ; Gubellini *et al.* 2009 ; McIntyre et Hahn, 2010 ; Montgomery et Hilker, 2009 ; Gradinaru *et al.*, 2009 ; Carlson *et al.*, 2010).

Ainsi, en fonction de la structure, celle-ci pourra être inhibée. De plus, l'implication des fibres de passage et des populations de neurones internes à la structure reste à explorer dans l'effet de la stimulation à haute fréquence.

Les théories sur l'impact fonctionnel de la SHF montrent qu'elle devrait, en plus d'inhiber le NST qui est atteint par des fibres inhibitrices, activer ces fibres ainsi que les fibres de passages. Le NST reçoit, en plus d'afférences GABAergiques inhibitrices issue du pallidum, des afférences glutamatergiques corticales excitatrices qui partagent des collatérales d'axones avec le striatum (Féger *et al.*, 1991a). Il a été observé que la SHF du NST génère une augmentation des taux extracellulaires de glutamate dans la substance noire et dans le globus pallidus (Windels *et al.*, 2000, 2003). La SHF augmente également les taux de glutamate et de GABA dans le striatum, par un mécanisme dépendant de la dopamine (Bruet *et al.*, 2003). Elle augmente également la libération de GABA dans la SNr, effet qui est aboli par la lésion du GP, suggérant ainsi un effet de la stimulation sur les fibres pallido-nigrales (Windels *et al.*, 2000, 2003, 2005).

Au delà du NST, la SHF induit des effets, directs ou indirects, sur les structures cibles du NST. Ainsi, chez le rat intact (Burbaud *et al.*, 1994) comme chez le rat déplété en dopamine, la SHF du NST induit une diminution significative de l'activité des cellules de la SNr, du GP et de l'EP et une augmentation de l'activité des neurones du noyau ventrolatéral du thalamus (Benazzouz *et al.*, 1995, 2000 ; Tai *et al.*, 2003). Cette augmentation de décharge de la SNc va dans le même sens que les résultats qui démontrent que, sous stimulation du NST, les taux extracellulaires de dopamine augmentent de manière « intensité-dépendante », aussi bien chez le rat anesthésié qu'éveillé (Paul *et al.*, 2000 ; Bruet *et al.*, 2001). Cette augmentation pourrait être induite par l'activation des fibres dopaminergiques afférentes du NST lors de sa stimulation. Une étude plus récente montre l'augmentation de la dopamine dans le shell du noyau accumbens (Winter *et al.*, 2008b). Enfin, une étude de voltamétrie a également montré que la stimulation augmentait la libération de dopamine dans le striatum (Lee *et al.*, 2006).

L'utilisation d'un modèle de maladie de Parkinson par injection d'antagonistes dopaminergiques a également montré que l'effet principal de

la SHF consistait en une régulation de l'activité des neurones de la SNr accompagnée majoritairement d'une augmentation de la fréquence de décharge de ses neurones (Degos *et al.*, 2005). Une autre étude a montré des effets plus contrastés : une inhibition des neurones de la SNr à basse intensité et une activation à plus haute intensité (stimulation pendant environ 30 s) (Maurice *et al.*, 2003). L'activation serait induite par la voie directe subthalamo-nigrale. L'inhibition, qui peut être abolie par l'application d'antagoniste GABAergique, peut être due à l'excitation des fibres pallido-nigrales ou à l'activation du réseau d'axones collatéraux intranigraux. Enfin, le patron de réponse des neurones nigraux à la stimulation corticale est globalement préservé à faible intensité, même si la composante excitatrice précoce due à la voie hyper-directe est diminuée (Maurice *et al.*, 2003). Par ailleurs, la stimulation induit une augmentation de la fréquence de décharge des neurones dopaminergiques de la substance noire ainsi que des neurones du globus pallidus (Benazzouz *et al.*, 1995, 2000). Une étude chez le primate a montré que la stimulation à haute fréquence et en bouffées du NST induisait une excitation courte suivie d'une inhibition dans le GPi. Cette inhibition est disynaptique, due à l'activation des neurones du GPe innervant le GPi (Kita *et al.*, 2005). De plus, une étude a montré que la SHF augmentait la fréquence de décharge et régulait l'activité des neurones du GPe et du GPi chez des singes "parkinsoniens" (Hashimoto *et al.*, 2003).

La SHF peut également induire une diminution de la fréquence de décharge des neurones sérotoninergiques du noyau dorsal du raphé, chez le rat sain et chez le rat rendu parkinsonien par une lésion 6-OHDA (Temel *et al.*, 2007). Cet effet de la SHF du NST sur les décharges des neurones sérotoninergiques serait impliqué dans l'état dépressif des animaux (mesuré sur un test de nage forcée) puisque leur état s'améliore par l'administration d'un inhibiteur de la recapture de la sérotonine, le citalopram.

5.2.3. Effet de la lésion et de la SHF du NST dans les modèles animaux de la maladie de Parkinson

La stimulation unilatérale permet d'annuler la catalepsie induite par un antagoniste dopaminergique (halopéridol) (Darbaky *et al.*, 2003). Dans le modèle d'intoxication au MPTP chez l'animal, la lésion ipsilatérale du NST diminue le comportement rotatoire qui a lieu du côté controlatéral à la lésion dopaminergique mais n'affecte pas les déficits de négligence sensorimotrice évalués par mesure d'orientation de la tête en réponse à des stimulations tactiles des vibrisses (Burbaud *et al.*, 1995 ; Blandini *et al.*, 1997 ; Henderson *et al.*, 1999). La lésion du NST améliore dans ce cadre les déficits parkinsoniens (retour d'expressions faciales, augmentation des vocalisations, redressement de la posture, fluidité des mouvements, précision, rapidité) (Bergman *et al.*, 1990 ; Aziz *et al.*, 1991 ; Wichmann *et al.*, 1994). La SHF du NST améliore également la locomotion après lésion à la 6-OHDA du faisceau ascendant médian (Chang *et al.*, 2003 ; Darbaky *et al.*, 2003). Ainsi, la SHF du NST mime l'effet de la lésion et de l'inactivation pharmacologique du NST par injection locale de muscimol (agoniste GABAergique) qui induit également une réduction immédiate des symptômes moteurs (Wichmann *et al.*, 1994 ; Baron *et al.*, 2002 ; Darbaky *et al.*, 2003).

La SHF du NST n'a pas d'effet dans un modèle de lésion 6-OHDA de la SNc unilatérale (Darbaky *et al.*, 2003). Dans un modèle d'hémi-lésion par injection de 6-OHDA chez le marmouset, la lésion du NST n'abolit pas les déficits induits sur la réalisation des mouvements fins (Henderson *et al.*, 1998). Toutefois, la lésion du NST annule les déficits akinétiques induits par une lésion 6-OHDA du système nigro-strié, dans les tâches de TR simple et de choix (Baunez *et al.*, 1995 ; Phillips et Brown, 1999). De manière plus précise, l'inactivation pharmacologique unilatérale de la portion latérale du territoire sensorimoteur du NST améliore l'akinésie et la bradykinésie alors que l'inactivation en-dehors de ce territoire n'améliore pas la symptomatologie et induit au contraire un comportement de rotation et des anomalies comportementales (Baron *et al.*, 2002). Ceci confirme la ségrégation des territoires au sein du NST, avec un territoire moteur,

candidat idéal pour une chirurgie visant à améliorer les symptômes moteurs de la maladie, et un territoire « non-moteur » au niveau duquel la chirurgie induirait des effets délétères pour l'individu (Baron *et al.*, 2002).

Également, la SHF du NST semble augmenter la motivation à consommer du sucrose chez les rats ayant une lésion 6-OHDA de la SNc unilatérale. En effet, dans les modèles de rats parkinsonien, la SHF du NST induit une diminution du temps passé par les rats pour manger cent boulettes de sucrose, rappelant ainsi l'effet de la lésion du NST (Baunez *et al.*, 2002, 2005 ; Darbaky *et al.*, 2003 ; Rouaud, Lardeux *et al.*, 2010). Ces effets peuvent également être mis en parallèle avec une prise de poids plus ou moins importante observée chez les patients parkinsoniens stimulés et pouvant varier de quelques kilos (Gironell *et al.*, 2002 ; Doshi *et al.*, 2003 ; Barichella *et al.*, 2003 ; Macia *et al.*, 2004) à plus de 40 kg (Bejjani, communication personnelle). Néanmoins, cet effet de la SHF sur le temps de consommation n'est pas observé chez le rat sain (Darbaky *et al.*, 2003). De plus, ni la lésion du NST, ni sa SHF ne modifient le nombre de pellets consommées par les rats en ratio fixe (Baunez *et al.*, 2002, 2005 ; Rouaud, Lardeux *et al.*, 2010). D'autre part, alors que la lésion du NST est connue pour augmenter le nombre de réponses anticipées, la SHF du NST n'induit pas ce type de performance ni chez le rat sain, ni chez le rat rendu parkinsonien (Baunez *et al.*, 1995, 2001 ; Baunez et Robbins, 1997 ; Philips et Brown, 1999 ; Darbaky *et al.*, 2003). Ainsi, les effets de la SHF peuvent varier en fonction de l'intégrité du système dopaminergique nigro-strié. Ces variations sont observées au niveau de l'impact de la SHF sur la motivation primaire (Baunez *et al.*, 2002, 2005 ; Rouaud, Lardeux *et al.*, 2010). Des données manquent pour attester de l'effet de la SHF du NST dans un modèle de rat parkinsonien sur la motivation secondaire qui mesure l'impact incitatif des stimuli conditionnés. C'est dans les expériences proposées dans la troisième partie de ce manuscrit que nous observerons si les effets de la SHF du NST observés sur la motivation secondaire chez le rat non parkinsonien (Rouaud, Lardeux *et al.*, 2010) persistent chez le rat rendu parkinsonien par lésion 6-OHDA du striatum dorsal.

Afin de mieux comprendre le rôle du NST dans les processus addictifs et motivationnels et d'apporter une interprétation globale à nos résultats, je traiterai dans ce chapitre des processus dopaminergiques en jeu dans la motivation, de l'état anxiogène associé à la consommation de cocaïne, pour terminer par l'étude des processus mis en jeu dans le changement du mode de consommation de cocaïne vers l'escalade et l'usage compulsif de la drogue. Afin d'introduire cet exposé, nous aborderons les aspects épidémiologiques, sémiologiques et les corrélats physiologiques liés à l'absorption de cocaïne.

La dépendance à la cocaïne



1. Généralités sur la dépendance

1.1. Épidémiologie

Selon le rapport 2012 de l'Organisation Européenne des drogues et des toxicomanies (OEDT), environ 15,5 millions de personnes (4,6 % des adultes européens) ont consommé de la cocaïne au cours de leur vie en Europe. Egalement, environ 4 millions d'adultes européens (1,2% des adultes européens) en ont consommé au cours de l'année. Et environ 1,5 million (0,5 %) ont consommé de la cocaïne au cours du mois. Le taux de variation de cette consommation entre pays au cours de l'année varie de 0,1 à 2,7 %.

La France observe, pour sa part, un usage de moins en moins rare de la cocaïne dans sa population générale. La cocaïne a connu une diffusion croissante au cours des années 1990. La part des 18-64 ans ayant expérimenté la cocaïne a été multipliée par trois en deux décennies, passant de 0,8 % en 1992 à 3,8 % en 2010 (Beck *et al.*, 2011). Quant à l'usage dans l'année, de 0,2 % en 2000, il se situe à 0,9% en 2010 parmi les 18-64 ans. L'expérimentation de la cocaïne concerne surtout les jeunes adultes, en particulier les 26-34 ans (8 %), tandis que 6 % des 18-25 ans et 2,2% des 45-64 ans ont déclaré l'avoir expérimentée. Le nombre d'expérimentateurs de cocaïne en France parmi les 11-75 ans est estimé à

environ 1,5 million de personnes et le nombre d'utilisateurs au cours de l'année à environ 400 000 personnes (Beck *et al.*, 2011), chiffre qui multiplie par 1,6 environ le nombre d'utilisateurs relevé en 2005 par l'organisation française des drogues et des toxicomanies (OFDT). En 2011, parmi les jeunes âgés de 17 ans, le niveau d'expérimentation de la cocaïne est de 3% (Spilka *et al.*, 2012).

Les milieux sociaux concernés par la diffusion de la cocaïne sont devenus tellement larges et hétérogènes qu'il est difficile aujourd'hui de dresser un portrait type du consommateur, mais certains groupes sociaux sont particulièrement concernés. Leur trait commun est d'être majoritairement polyconsommateurs de substances, alcool et cannabis en tête. On peut distinguer deux groupes d'utilisateurs. Un groupe concerne ceux dits «socialement insérés», dont la consommation régulière est souvent liée à la fréquentation de l'espace festif. L'autre groupe concerne les utilisateurs «désinsérés», précaires : les jeunes en errance, les nouveaux migrants, les toxicomanes polyusagers précarisés et les consommateurs de crack. Effectivement, le crack concerne des populations plus précarisées que celles consommatrices de cocaïne, de par son faible coût dû à la vente en très petites quantités. Ses utilisateurs forment donc un ensemble particulier au sein de celui des consommateurs de cocaïne (Rapport de l'OFDT, 2012).

1.2. Sémiologie

La communauté scientifique internationale individualise trois grands types de comportements dans la consommation de substances psychoactives – et ce quelle que soit la substance concernée : l'usage, l'abus (ou usage nocif) et la dépendance. L'usage n'entraînant pas de dommage ne saurait être considéré comme pathologique. À l'inverse, la dépendance, perturbation importante et prolongée du fonctionnement neurobiologique et psychologique d'un individu, est, sans conteste, une pathologie. La dépendance est un comportement de consommation caractérisé dans la nosographie internationale par son aspect psychopathologique et comportemental en rupture avec le comportement habituel de l'individu. En revanche, l'abus (ou usage nocif) de substances psychoactives pose un réel problème conceptuel et de positionnement : il est difficile de parler de maladie alors que cet état est réversible et qu'il ne se différencie que

progressivement de la consommation d'usage. Toutefois, l'existence des complications somatiques ou psychiatriques et des dommages sociaux, familiaux ou juridiques induits justifie de parler de troubles liés à la consommation de substance et de proposer une véritable réponse sanitaire d'aide à la gestion de ces comportements nocifs (Aubin *et al.*, 2002).

Néanmoins, l'abus de drogue se distingue de la dépendance où l'usage de la drogue est « escaladé » et la recherche de drogue est intempestive (compulsion à rechercher la drogue, en anglais : « craving »). Ainsi, dès 1987, l'addiction est définie comme un comportement compulsif de recherche de drogue par le *Manuel de Statistique et Diagnostique III Révisé* (DSM-III-R), et cette définition reste en grande partie inchangée dans le DSM-IV. Ce manuel permet de classer les troubles en fonction des symptômes nécessaires et suffisants à leur diagnostic (American Psychiatric Association, 1994).

La **dépendance** y est définie comme un mode d'utilisation inapproprié d'une substance, entraînant une détresse ou un dysfonctionnement cliniquement significatif, comme en témoignent trois (ou plus) des manifestations suivantes, survenant à n'importe quel moment sur la même période de douze mois :

- 1/ La tolérance, définie par un besoin de quantités nettement majorées de la substance pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré, ou un effet nettement diminué en cas d'usage continu de la même quantité de substance ;
- 2/ Le manque, défini par un syndrome de sevrage caractéristique de la substance, lors duquel la même substance (ou une substance apparentée) est prise pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage ;
- 3/ La substance est prise en quantité supérieure ou sur un laps de temps plus long que ce que la personne envisageait ;
- 4/ Un désir persistant ou des efforts infructueux pour réduire ou contrôler l'utilisation de la substance ;

5/ Un temps considérable est passé à faire le nécessaire pour se procurer la substance, la consommer ou récupérer de ses effets ;

6/ D'importantes activités sociales, occupationnelles ou de loisirs sont abandonnées ou réduites en raison de l'utilisation de la substance ;

7/ L'utilisation de la substance est poursuivie malgré la connaissance de l'existence d'un problème physique ou psychologique persistant ou récurrent déterminé ou exacerbé par la substance.

Pour cette définition, il faut préciser que la dépendance physique est à exclure en l'absence des items 1 et 2.

L'**abus** de drogue y est défini comme un mode d'utilisation inadéquat d'une substance conduisant à l'altération du fonctionnement ou à une souffrance cliniquement significative, caractérisée par la présence d'au moins une des manifestations suivantes au cours d'une période de 12 mois :

1/ Utilisation répétée d'une substance conduisant à l'incapacité de remplir ses obligations majeures, au travail, à l'école ou à la maison (comme par exemple la négligence des enfants) ;

2/ Utilisation répétée de la substance dans des situations où cela peut être physiquement dangereux (par exemple lors de la conduite d'une voiture) ;

3/ Problèmes judiciaires répétés liés à l'utilisation d'une substance (par exemple, l'arrestation pour comportement portant atteinte à l'ordre public en rapport avec l'utilisation de la substance) ;

4/ Utilisation de la substance malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants, récurrents, causés ou exacerbés par les effets de la substance (engagement dans des rixes par exemple).

Le diagnostic de l'abus de substances psycho-actives ne s'applique pas aux personnes qui présentent les critères de la dépendance.

1.3. Action physiologique de la cocaïne

La cocaïne est un alcaloïde extrait des feuilles du cocaïer (*Erythroxylon coca*) (**Fig. 21**). C'est une molécule psychostimulante, car elle produit une activation comportementale accompagnée d'excitation, d'un état d'alerte et d'activité motrice. La cocaïne a été utilisée pendant des siècles dans des préparations pour combattre la fatigue et tonifier, ainsi que pour traiter une grande variété de maladies (Koob et Le Moal, 2006).

La cocaïne agit sur des systèmes nerveux notamment activés par des stimuli sensoriels. Elle agit en bloquant la recapture de neurotransmetteurs : dopamine, noradrénaline et sérotonine, ce qui augmente leur concentration dans les synapses, amplifiant l'effet des neurotransmetteurs sur les neurones post-synaptiques.

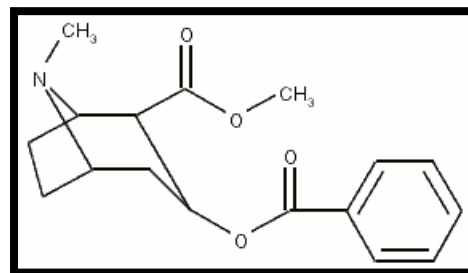


Figure 21. Formule de la cocaïne

Il est à noter que, sans drogue, environ 80 % de la dopamine libérée est recaptée par les neurones dopaminergiques pré-synaptiques par le transporteur plasmique de la dopamine (DAT), sauf au niveau du cortex préfrontal ou de l'hippocampe où l'expression des DAT est très faible et où la dopamine est recaptée par les neurones noradrénergiques via le transporteur plasmique de la noradrénaline (NET) (Dunlop et Nemeroff, 2007). L'augmentation de l'afflux dopaminergique serait à la base de la mémorisation du contexte d'apparition des récompenses et des procédures à mettre en œuvre dans ces situations, du fait de l'action directe des catécholamines sur les systèmes cérébraux qui traitent la récompense (Miller et Buschnman, 2007). Ces systèmes sont connus

sous le nom de circuit de la récompense et sont constitués des structures impliquées dans la voie dopaminergique mésocorticolimbique.

La prise répétée de cocaïne va entraîner des perturbations neurochimiques complexes qui modifient l'équilibre qui existe entre les différents flux de neurotransmetteurs modulant ces structures. La perturbation de cet équilibre va conduire à des effets délétères tant sur le plan physiologique que psychologique, auxquels s'ajoutent des modulations morphologiques et épigénétiques, à l'origine des effets à long terme de la cocaïne. Nous allons ci-dessous décrire ces perturbations en commençant par les principes de dégradation métabolique et d'élimination de la cocaïne, pour ensuite observer quels sont les principes de l'action de la cocaïne au niveau du circuit de la récompense.

1.3.1. Pharmacodynamique et pharmacocinétique

La dynamique des effets pharmacologiques varie en fonction du mode d'administration. Le pic d'élévation de dopamine est plus rapide après l'injection intraveineuse (i.v.) de cocaïne et la fumée de crack (cocaïne basée) qu'après l'administration intra-nasale ou intra-péritonéale (Warner, 1993 ; Koob et Le Moal, 1996). De plus la force de ses effets est proportionnelle à la dose consommée de cocaïne (Ragoucy-Sengler, 2000). La demi-vie de la cocaïne est d'environ une heure (Blanchard *et al.*, 1995). Son métabolisme va subir des dégradations enzymatiques et non-enzymatiques pour être transformé à 80% respectivement en ecgonine méthyl ester et benzoylecgonine (Blanchard *et al.*, 1995). La cocaïne va également être dégradée au niveau du foie en norcocaïne. Ces métabolites peuvent avoir des effets toxiques (Warner, 1993 ; Kugelmass, 1995) notamment au niveau du métabolisme hépatique (Blanchard *et al.*, 1995). La cocaïne est excrétée au niveau du système urinaire au cours des 24 heures qui suivent la prise (Blanchard *et al.*, 1995).

La cocaïne stimule le système sympathique et a un effet stabilisant de membrane (associé à l'anesthésie locale). Ces effets expliquent la cardiotoxicité de la cocaïne (Blanchard *et al.*, 1995). Les effets de la cocaïne sur le système sympathique sont liés à l'action de la cocaïne sur les transporteurs présynaptiques

des catécholamines. La cocaïne induit également une augmentation de l'agrégabilité plaquettaire (Blanchard *et al.*, 1995). Cette action sur l'agrégabilité plaquettaire est observée lors du pic maximum des taux de métabolites plasmatiques (benzoylecgonine et ecgonine méthyl ester) (Blanchard *et al.*, 1995 ; Kugelmass, 1995). On rapporte également une action de la cocaïne sur les canaux calciques cellulaires, une stimulation de la fonction « natural-killer » lymphocytaire et une interaction avec le système rénine-angiotensine-aldostérone (Warner, 1993 ; Blanchard *et al.*, 1995).

1.3.2. Action synaptique de la cocaïne

La cocaïne ou chlorhydrate de cocaïne est une substance dont la molécule mime l'action de molécules endogènes parmi les monoamines. La cocaïne agit en augmentant la disponibilité des monoamines dans la fente synaptique car elle bloque les transporteurs de la dopamine, de la noradrénaline et de la sérotonine, qui permettent la recapture de ces neurotransmetteurs par l'élément présynaptique (Glowinski et Axelrod, 1965 ; Iversen, 1973 ; Ritz *et al.*, 1987 ; Kalivas *et al.*, 1990). La cocaïne agit en se fixant directement sur ces transporteurs. Il est à noter que des drogues comme les amphétamines ciblent les mêmes récepteurs mais leur préférence pour l'activation des récepteurs se distingue de celle de la cocaïne par la gradation de ces effets en fonction du type de récepteur (DA, 5HT ou NA). La cocaïne possède une affinité pour le transporteur de la sérotonine 5 fois supérieure à son affinité pour le transporteur de la dopamine, qui est elle-même 3 fois supérieure à son affinité pour le transporteur de la noradrénaline (Ritz *et al.*, 1987 ; Rothman *et al.*, 2001).

Toutefois, l'effet pharmacologique responsable des effets stimulants psychomoteurs et renforçants de la cocaïne est considéré comme étant principalement lié au système dopaminergique. En effet, la destruction rétrograde du système mésocorticolimbique par injection de 6-OHDA dans le noyau accumbens bloque l'activité locomotrice induite par la cocaïne (Kelly et Iversen, 1976 ; Roberts *et al.*, 1980). De plus, cette lésion bloque les effets renforçants de la cocaïne, alors que la lésion du système noradrénergique semble n'avoir aucun effet (Roberts *et al.*, 1977 ; Roberts *et al.*, 1980). Les animaux entraînés à

s'administrer de la cocaïne par voie intraveineuse et subissant une lésion dopaminergique au niveau du noyau accumbens présentent un schéma de réponses de type extinction (haut niveau de réponses en début de session puis une diminution graduelle du nombre de réponses). De plus, les antagonistes des récepteurs dopaminergiques de type D1, D2 et D3 administrés par voie systémique bloquent les effets renforçants de l'auto-administration de cocaïne (Bergman *et al.*, 1990 ; Caine et Koob, 1993 ; Caine *et al.*, 1994 ; Di Ciano *et al.*, 2003).

Même si le système dopaminergique est le plus impliqué dans l'effet renforçant de la cocaïne, il faut toutefois noter que la déplétion sérotoninergique et le blocage des transporteurs de la sérotonine diminue également l'auto-administration de cocaïne (Porrino *et al.*, 1989 ; Carroll *et al.*, 1990b, a ; Loh et Roberts, 1990). De plus, alors que les propriétés renforçantes de la cocaïne, mesurées en auto-administration, ne sont pas modifiées chez les souris DAT, elles sont diminuées chez les souris NET (déficientes en transporteur de la noradrénaline) (Rocha, 2003). D'autre part, les récepteurs noradrénergiques semblent être impliqués dans les effets de la cocaïne. En effet, l'activité locomotrice induite par la cocaïne est diminuée chez les souris déficientes en récepteurs noradrénergiques de type $\alpha 1b$ (Drouin *et al.*, 2002).

1.3.3. Corrélats en imagerie cérébrale

Le « craving » dirige la consommation et la rechute de prise de cocaïne. Il peut être induit par des indices associés à la prise de cocaïne ou par le manque. De tels indices peuvent provoquer une excitation chez le patient (éveil, palpitations, pré-sensation du goût de la cocaïne) (Childress *et al.*, 1993). Une étude de tomographie par émission de positrons (TEP) couplée à un enregistrement en imagerie par résonnance magnétique anatomique (IRMa) montre que le flux sanguin cérébral est plus important au niveau de l'amygdale, du cortex cingulaire antérieur et du cortex temporal chez les patients cocaïnomanes comparés aux patients témoins lors de l'apparition d'indices liés à la prise de cocaïne (Childress *et al.*, 1999). Cette activité est plus importante lorsque la

présentation des indices induit du « craving » chez les patients (Grant *et al.*, 1996).

Mais, alors que les circuits du plaisir sont cruciaux dans le renforcement et l'initiation de la consommation de cocaïne, les circuits baso-thalamo-corticaux sont impliqués dans la compulsion à consommer de la cocaïne (pour revue, voir Volkow *et al.*, 2000). Des études en tomographie par émission de positrons couplée à un ligand radioactif sélectif des récepteurs dopaminergiques de type 2 (le ^{11}C raclopride) montrent que, lors du sevrage, l'hypoactivité du cortex orbitofrontal est proportionnelle au niveau de récepteurs D2 du striatum (Volkow *et al.*, 1991). Également, la phase de sevrage est associée à une hypoactivité du cortex cingulaire antérieur (Volkow *et al.*, 1993a, b). Hors sevrage, l'hyperactivation du cortex orbitofrontal est proportionnelle au craving chez les patients (Volkow *et al.*, 1991). Des études plus récentes montrent que les patients cocaïnomanes présentent une réduction du marquage autoradiographique au ^{11}C raclopride au niveau du striatum dorsal, mais pas au niveau du striatum ventral, lors de la vision de vidéo d'indices de prise de cocaïne comparé au visionnage de vidéo d'indices neutres (Volkow *et al.*, 2006). Ces changements sont plus importants chez les personnes qui présentent les plus sévères symptômes de manque.

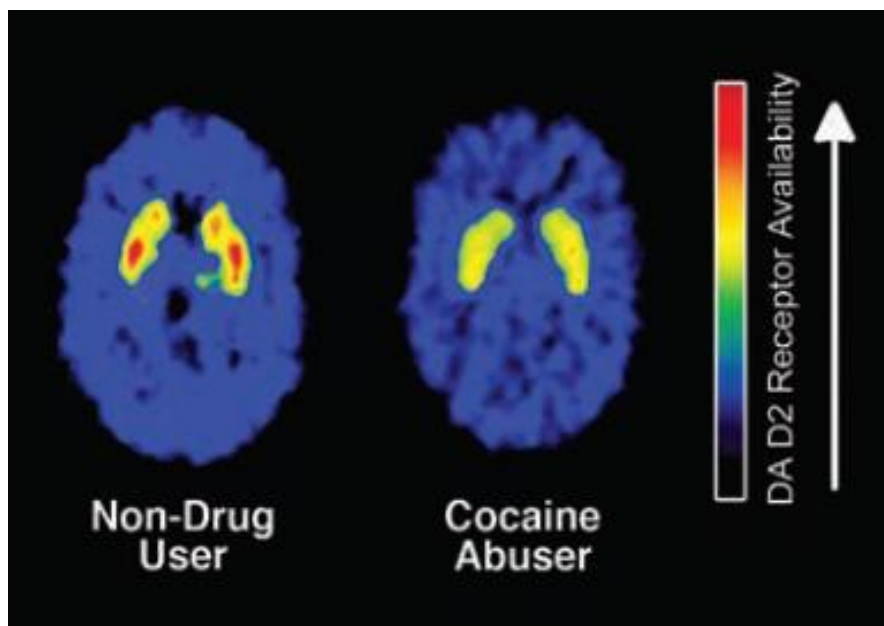


Figure 22. Images du cerveau montrant la diminution des récepteurs dopaminergiques de type 2 (D2) dans le cerveau de personnes dépendantes à la cocaïne par rapport aux personnes qui ne consomment pas de cocaïne (d'après NIDA research report series (1999, version révisée 2010), *Cocaine : Abuse and Addiction*).

2. Les modèles de la dépendance

Grâce aux modèles animaux de dépendance, nous tenterons de comprendre comment l'usage chronique de cocaïne induit des atteintes neurologiques qui se traduisent par des perturbations aux niveaux des comportements motivés dirigés par des buts. Avant de débiter cet exposé, je vous propose de définir quelques concepts qui nous aideront à mieux comprendre l'état de la personne dépendante en terme d'adaptation pathologique au milieu.

2.1. Définitions des concepts

2.1.2. L'homéostasie et l'allostasie

Le mot homéostasie, qui signifie maintenir un équilibre interne stable, a été inventé par le physiologiste Cannon (1932). Le concept d'homéostasie requiert un point d'équilibre auquel l'état physiologique de l'organisme est comparé à tout instant (Cannon et Rosenbluth, 1933 ; Sterling et Eyer, 1988). Un système de détection de l'erreur permet de mesurer l'état physiologique et de décider s'il existe un déficit. Si c'est le cas, un mécanisme de correction de l'erreur se déclenche pour corriger ce déficit. Ces mécanismes de correction peuvent s'appuyer sur un circuit motivationnel pour activer la réponse appropriée (**Fig. 23**). Par exemple, si le niveau de fluides corporels et la pression sanguine sont plus bas que l'état d'équilibre (détection de l'erreur), cela déclenche la libération d'angiotensine (correction de l'erreur), ce qui active la soif et le comportement de consommation d'eau.

Cependant, les comportements de prise alimentaire, de prise de boisson et autres comportements motivés peuvent aussi être anticipatoires : déclenchés par une réponse conditionnée classique ou par un autre mécanisme préventif avant l'apparition d'une déplétion physiologique (Fitzsimons et Le Magnen, 1969 ; Weingarten, 1983 ; Schulkin, 2003). Par exemple, la prise alimentaire ou de boisson se fait généralement avant que l'organisme détecte un déficit (taux de glucose circulant trop bas ou niveau de fluides corporels trop bas). En effet, la prise alimentaire ou de boisson peut être déclenchée parce qu'une source est

disponible, parce qu'un aliment particulièrement appétant est à proximité ou parce que le moment de la journée est généralement associé à la prise de nourriture. La notion même de point d'équilibre peut ainsi être remise en cause. Bolles (1980) proposait, par exemple, qu'il n'existe pas de point d'équilibre pour le poids mais que celui-ci se stabilise autour d'un point qui n'est que modérément stable. Ce point de stabilisation n'est pas déterminé uniquement par l'état physiologique et les mécanismes de satiété mais aussi par la disponibilité et l'appétence de la nourriture ainsi que d'autres facteurs liés au comportement alimentaire. L'obésité qui touche les hommes et les animaux de compagnie dans les sociétés occidentales, particulièrement aux Etats-Unis, semble aller à l'encontre de l'existence d'un point d'équilibre physiologique stable (Berridge, 2004).

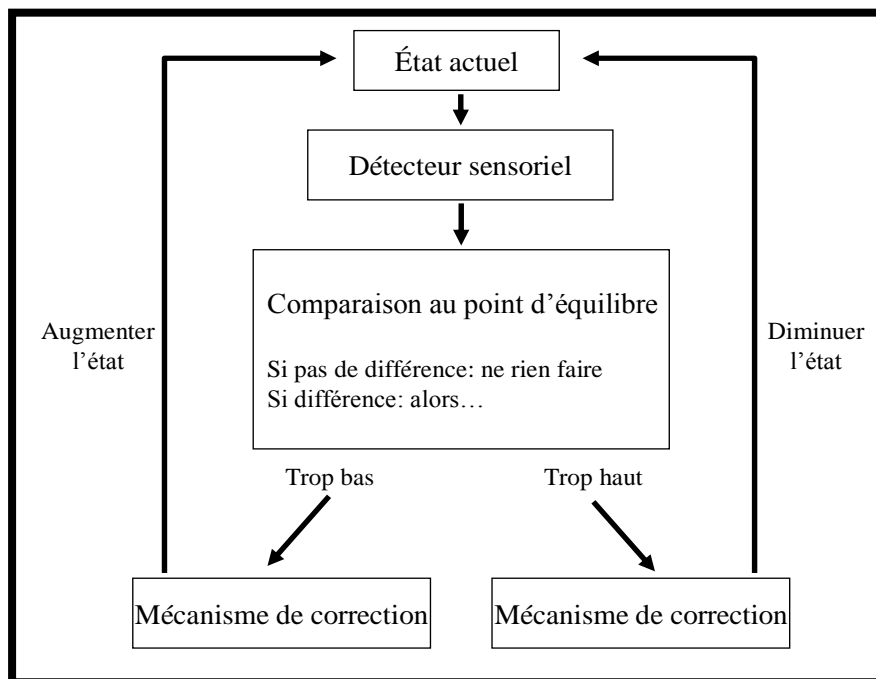


Figure 23. Mécanisme homéostatique (d'après Berridge, 2004).

Le mécanisme homéostatique utilise des retours négatifs pour corriger l'erreur dans l'état actuel. L'état actuel est comparé avec le point d'équilibre. S'il est trop haut ou trop bas, un mécanisme de correction de l'erreur est activé jusqu'à ce que l'état actuel retourne au niveau du point d'équilibre.

Plus récemment, le concept d'allostasie a été développé et se réfère à la régulation physiologique pendant ou après un changement d'état (Sterling et Eyer, 1988 ; Schulkin *et al.*, 1994 ; McEwen, 2000 ; Koob et Le Moal, 2001 ; Schulkin, 2003). L'allostasie explique comment l'organisme maintient ses paramètres vitaux dans des limites compatibles avec la vie par des processus

comportementaux et physiologiques lorsque le corps change d'état (lors d'une maladie longue ou d'un stress prolongé par exemple). L'allostasie est utilisée pour décrire des cas où la régulation et l'équilibre changent tout le temps, mais fonctionnent de façon homéostasique et utilisent des contre-réactions négatives. Par exemple, les personnes dépendantes prendraient de la drogue afin d'échapper ou d'éviter les symptômes du sevrage (Koob et Le Moal, 2001).

2.1.3. Le stress et l'anxiété

Le stress est une réaction physiologique en réponse à des stimulations externes ou internes généralement nocive (Selye, 1936, 1976). Le stress est également défini comme une déviation de l'état d'éveil ou de l'activation des systèmes émotionnels (Hennessy et Levine, 1979). D'un point de vue neurobiologique, le stress s'observe par une variété de changements physiologiques avec une activation du système nerveux sympathique, une activation de l'axe adrénopituitaire stimulé par la libération d'hormone adrénotropique (ACTH), elle-même contrôlée par la libération de facteur de libération de la corticotropine (CRF) au niveau de l'hypothalamus (Koob *et al.*, 1993 ; Koob et la Moal, 2001). Le stress active également les systèmes cérébraux émotionnels et entraîne la libération de glucocorticoïdes dans le système sanguin (Stanford et Salmon, 1993). L'échec des stratégies qui visent à réduire ce stress entraîne un état pathologique (McEwen, 1998 ; Schulkin *et al.*, 1994 ; Sterling et Eyer, 1981) et la réquisition de plus en plus importante des systèmes neuraux hormonaux et centraux (Selye, 1976). Une élévation chronique du stress peut conduire à la perturbation des cortex préfrontaux (Mizoguchi *et al.*, 2000, 2004 ; Cerqueira *et al.*, 2007), ainsi qu'à une réorganisation des boucles fronto-striatales qui entraînerait des déficits dans la prise de décision (Dias-Ferreira *et al.*, 2009).

Le stress, via l'activation de l'axe hypothalamo-hypophysaire, influence différentes parties du cerveau dont les neurones dopaminergiques qui possèdent des récepteurs aux corticostéroïdes (Piazza *et al.*, 1996b). En situation normale, les glucocorticoïdes augmentent la transmission dopaminergique, en particulier dans les régions mésolimbiques, pendant les comportements consommatoires. Ceci est également vrai chez les animaux s'auto-administrant des stimulants

(Piazza *et al.*, 1996b). Également, les précurseurs de l'activation de l'axe hypothalamo-hypophysaire constitués par les facteurs trophiques de libération de la corticotropine (CRF) augmentent dans l'amygdale en réponse à des stimuli stressants physiques, physiologiques, psychologiques et sociaux (Merlo-Pich *et al.*, 1995 ; Makino *et al.*, 1999 ; Zorilla et Koob, 2004 ; Bale et Vale, 2004). De plus, deux gènes codant la synthèse des récepteurs CRF, CRF₁ et CRF₂, sont impliqués respectivement dans les comportements anxieux observés chez l'animal de laboratoire (Zorilla et Koob, 2004 ; McElroy *et al.*, 2002), et dans la régulation de l'appétit (Fekete et Zorilla, 2007).

L'hypothèse de l'implication du CRF dans les états anxieux a été confirmée par des études qui montrent que le manque de cocaïne (qui s'accompagne d'un état anxieux et d'anhédonie) est associé à une augmentation des niveaux extracellulaire de CRF dans l'amygdale et une déplétion des concentrations de CRF au niveau des tissus de la structure (Richter et Weiss, 1999 ; Zorilla *et al.*, 2001 ; Kampman *et al.*, 1998). De plus l'administration intracrânienne dans le ventricule latéral d'un antagoniste des récepteurs au CRF bloque les effets anxiogènes du manque de cocaïne chez le rat (Basso *et al.*, 1999). Également, une régulation à la baisse des récepteurs au CRF a été observée aux niveaux du cortex préfrontal médian, du noyau accumbens, du tubercule olfactif et de l'amygdale, à la suite d'administration de cocaïne (Goeders *et al.*, 1990). Par ailleurs la cocaïne possède un caractère anxiolytique à courte latence tandis qu'à plus longue latence elle possède un caractère anxiogène (Regerio *et al.*, 1992 ; Blanchard et Blanchard, 1999 ; Paine *et al.*, 2002 ; Sarnyai *et al.*, 1995 ; Goeders, 2002 ; Müller *et al.*, 2008). Cet effet de la cocaïne sur l'anxiété et le stress contribuerait à la prise de cocaïne dans un engrenage pathologique.

L'état anxieux implique des perturbations des systèmes noradrénergiques et sérotoninergiques, une atrophie de l'aire CA3 de l'hippocampe, et des désordres hormonaux et globaux (pour revue, voir : McEwen, 1995, ainsi que McNaughton et Gray, 2003 ; Chrousos et Gold, 1992 ; Koob et Le Moal, 2001). L'hippocampe joue un rôle dans les fonctions inhibitrices et ses lésions induisent le stockage ou le rappel d'informations incorrectes (pour revue, voir McNaughton et Gray, 2003). Également, les systèmes noradrénergiques et sérotoninergiques sont particulièrement impliqués

dans la régulation de ces processus anxiogènes au niveau des structures limbiques et de l'hippocampe (McNaughton et Gray, 2003). En effet, un parallèle existe entre des lésions de l'hippocampe et les effets de drogues anxiolytiques du fait que leurs effets s'observent sur les erreurs ou les oublis d'information qui permettent de changer un comportement dirigé vers un but ambigu (i.e. recherche d'un but dangereux ou qui comporte un bénéfice incertain, ou situation nouvelle). Le système d'inhibition comportementale septo-hippocampal fournirait une issue au conflit en augmentant par son activité l'éveil, l'attention et l'inhibition comportementale (Gray et McNaughton, 1983) et les anxiolytiques permettraient d'inhiber ce système via leur action sur les voies noradrénergiques et sérotoninergiques (Gray et McNaughton, 2003). De plus, il est à noter que la dérégulation de la balance d'activation de ces deux types de récepteurs est liée à la probabilité de rechute de prise d'amphétamines (Salomon *et al.*, 2006).

D'un point de vue éthologique, l'état anxieux se caractérise par une élévation de l'inhibition comportementale et une élévation de la prise d'information sur l'environnement requise à l'évaluation des risques. Des indices comme l'inhibition motrice, les postures étirées d'attente et les redressements distinguent cet état de l'état de peur dans lequel l'animal fait face au danger et réagit en termes de fuite ou d'agression (Blanchard et Blanchard, 1990a, b, c ; Blanchard *et al.*, 1993, 2011). L'incertitude semble être une composante importante de l'état anxieux qui s'observe dans les situations où l'animal appréhende un danger ou une récompense. Cet état se caractérise par un conflit entre des comportements d'approche et des comportements d'évitement (pour revue, voir McNaughton et Gray, 2003).

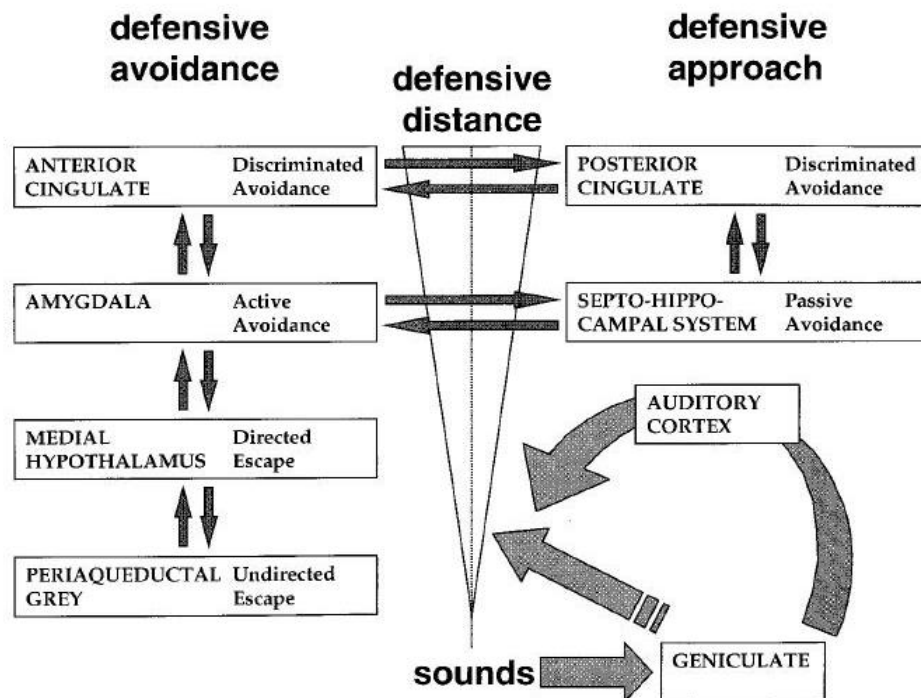
La réquisition des systèmes neurobiologiques mis en jeu dans l'état de peur ou dans l'état anxieux et leur traduction au niveau comportemental varient en fonction des possibilités d'échapper à un danger ou des possibilités d'atteindre un but. Lorsqu'un chat (objet de la peur) est présent, les souris ou les rats vont avoir des réactions de « freezing », d'agression ou de fuite lorsque celle-ci est possible. Ces réactions sont associées à la peur du danger. Elles semblent traduire l'activation de systèmes archaïques de défense constitués par la substance grise périaqueducule et l'hypothalamus médian (LeDoux, 1994 ;

Graeff, 1994). Dans le cas de la présence d'une odeur de chat, les souris ou les rats vont présenter des réactions d'attentes du danger avec une inhibition motrice accompagnée d'une élévation de l'acuité sensorielle. Ces réactions sont associées à l'anxiété. Elles traduisent pour leur part une activation de l'amygdale, du système septo-hippocampique et des cortex cingulaires antérieurs et postérieurs (LeDoux, 1994 ; Graeff, 1994). Le principe écologique de l'anxiété serait de permettre la mobilisation de ressources perceptuelles aux dépends de la mobilisation de ressources motrices (pour voir sans être vu). L'état anxieux nécessiterait donc des processus d'inhibition comportementale et une augmentation du stress conduisant à l'élévation de l'impact des stimuli sur les systèmes perceptifs et à la saturation des systèmes attentionnels (McNaughton et Gray, 2003) (**Fig. 24**).

Les effets facilitateurs du stress sur l'auto-administration de drogue sont connus depuis longtemps et sont liés à la libération de glucocorticoïdes (Koob *et al.*, 2006). Des injections de corticostérone permettent l'acquisition de l'auto-administration de cocaïne à des doses plus faibles que des injections de solvant (Mantsch *et al.*, 1998). De manière similaire, des stimuli stressants (i.e. chocs électriques des pattes non contingents avec la récompense) induisent une augmentation de corticostérone et sont corrélés à une augmentation du taux d'acquisition de l'auto-administration de cocaïne (Goeders et Guerin, 1994, 1996b). De plus, l'adrénalectomie (ablation des glandes surrénales sécrétant notamment la corticostérone) tend à supprimer l'auto-administration de cocaïne chez le rat (Goeders et Guerin, 1996a ; Piazza *et al.*, 1993; Piazza et Le Moal, 1996a). En plus d'être impliqué dans l'acquisition et le maintien de l'auto-administration de cocaïne, la stimulation du système CRF va induire des rechutes du comportement de recherche de cocaïne chez les rats au cours du sevrage (Erb *et al.*, 2001, 2006). Ces données sont en accord avec la théorie de la spirale de la dépendance, où la dépendance impliquerait à la fois une dérégulation du système dopaminergique de la récompense et le recrutement des systèmes de stress du cerveau qui se composent notamment de circuits noradrénergiques et de voies de libération du CRF (Koob, 1999 ; Koob et Le Moal, 1997, 2001, 2005 ; Koob et Kreek, 2007).

Niveaux de traitement	Comportements	Substrat neuronal
Danger potentiel (à approcher)	Evaluation du risque et inhibition comportementale	Cortex cingulaire postérieur Système septo-hippocampique
Danger potentiel (à éviter)	Evitement	Cortex cingulaire antérieur Amygdale
Danger distant	Fuite Inhibition de l'agression	Hypothalamus médian
Danger proche	Freezing Fuite Agression	substance grise périaqueduc

A.



B.

Figure 24. A. Les niveaux de traitement de la peur et l'intégration neuronale de ces différents niveaux (d'après Graeff, 1994). B. Hiérarchie des structures impliquées dans le système de défense. Les hauts niveaux sont engagés lors de l'augmentation de la distance au danger et deux flux parallèles contrôlent le comportement selon que le danger doit être évité ou approché. Les entrées du système sensoriel sont également organisées de manière hiérarchique et déterminent à la fois la distance de défense et la direction de la défense (approcher ou éviter) (d'après LeDoux, 1994).

2.2. La spirale de l'addiction

Dans ce modèle théorique l'addiction se caractérise par des cycles de dérégulations en spirale des circuits de la récompense qui conduisent à l'usage compulsif de drogue (Koob et Le Moal, 2001). Ces changements conduisent au maintien d'un état allostasique pour garder un certain équilibre entre les systèmes de récompenses et les processus opposants. Cet état allostasique représente une déviation chronique du seuil d'activation du système par les récompenses ainsi que des circuits hormonaux et cérébraux activés en réponse au stress. Dans ce modèle, la compulsion pourrait provenir d'une atteinte de la boucle basothalamocorticale (Koob et Le Moal, 2001). Cette boucle pourrait être impliquée dans les processus opposants qui permettent de réduire les effets hédoniques initiaux de la drogue ou des stimuli (Solomon et Corbit, 1974).

Le cycle de l'addiction présente trois composantes : une phase de préoccupation et d'anticipation de la prise de cocaïne, une phase d'intoxication et une phase de manque (Koob et Le Moal, 1997). La détresse émotionnelle qui en découle peut entraîner un premier échec pour sortir de la spirale et des séries d'échecs peuvent s'ensuivre conduisant à une augmentation de la détresse (Baumeister *et al.*, 1994). Les tentatives d'arrêt infructueuses conduisent à une image de soi négative qui participe à la spirale de la détresse de la personne dépendante. Ce modèle est validé au niveau psychiatrique et expérimental (Markou *et al.*, 1993 ; American Psychiatric Association, 1994 ; Koob, 1995).

Le renforcement de la cocaïne peut être induit par l'amoindrissement temporaire de la détresse par la drogue (Wikler, 1973). D'autre part, les situations qui permettent d'augmenter la probabilité d'obtenir la drogue vont être renforcées (Koob et Le Moal, 2001). Ensuite, ces situations vont conduire à un renforcement différent de celui des récompenses « naturelles », conduisant à consommer de la drogue pour éviter le manque qui se caractérise par de l'anxiété et des émotions négatives ressenties dans ces situations. Les indices liés à la prise de drogue contribueront alors à la phase de préoccupation et d'anticipation de la prise de drogue.

L'élévation chronique de l'activation de l'axe du stress et de la libération de CRF (élévation de l'expression du gène codant pour la CRF dans l'amygdale et perte de l'inhibition de l'expression du gène au niveau du noyau

paraventriculaire du thalamus, sous l'effet de la libération dans le sang de glucocorticoïdes) lors des périodes d'abstinence pourrait contribuer à augmenter l'état allostasique (Schulkin *et al.*, 1998 ; Koob et Le Moal, 2001). L'élévation des réactions de l'organisme au stress pourrait prendre part aux processus opposants qui permettent de limiter l'effet hédonique de la drogue. La réduction de l'impact hédonique de la récompense nécessite que le rapport coût/bénéfice « rentable » de la récompense ne soit plus satisfaisant ou bien que l'organisme ressente une intoxication de la drogue ou du stimulus. D'une part, le traitement des informations qui concernent le coût des récompenses a été établi au niveau des ganglions de la base et du cortex orbitofrontal et est altéré chez les individus cocaïnomanes (Brown *et al.*, 1996 ; Robledo et Koob, 1993 ; Damasio, 2001 ; Volkow, 1991 ; Volkow *et al.*, 2000). D'autre part, l'intoxication pourrait se traduire, au niveau du système limbique, par une augmentation suivie d'une diminution de la libération des neurotransmetteurs lors des périodes d'abstinence (Bradberry, 2000 ; Wolf, 2002). Ainsi, pour réduire les effets hédoniques de la drogue, la stratégie de l'organisme pourrait être de permettre à celui-ci de se détourner du but par une diminution de la motivation (qui pourrait être liée à une diminution de l'activité du système de récompense) et/ou par une augmentation de la possibilité d'être déconcentré par des buts alternatifs. Ainsi, les processus opposants qui permettent de réduire les effets hédoniques de la drogue pourraient requérir une augmentation de l'anxiété (déconcentration et augmentation des réponses au stress) au cours de la dite « spirale de la détresse » de la personne dépendante. Les dérégulations croissantes des systèmes de récompense et de stress seraient liées à l'intoxication de l'organisme par la drogue (Koob et Le Moal, 2001 ; Koob et Kreek, 2007) (**Fig 25**). Ces dérégulations auraient pour but de maintenir un équilibre au sein du déséquilibre mais se traduiraient au niveau comportemental par de plus en plus de difficultés pour le toxicomane à réduire ou arrêter sa consommation.

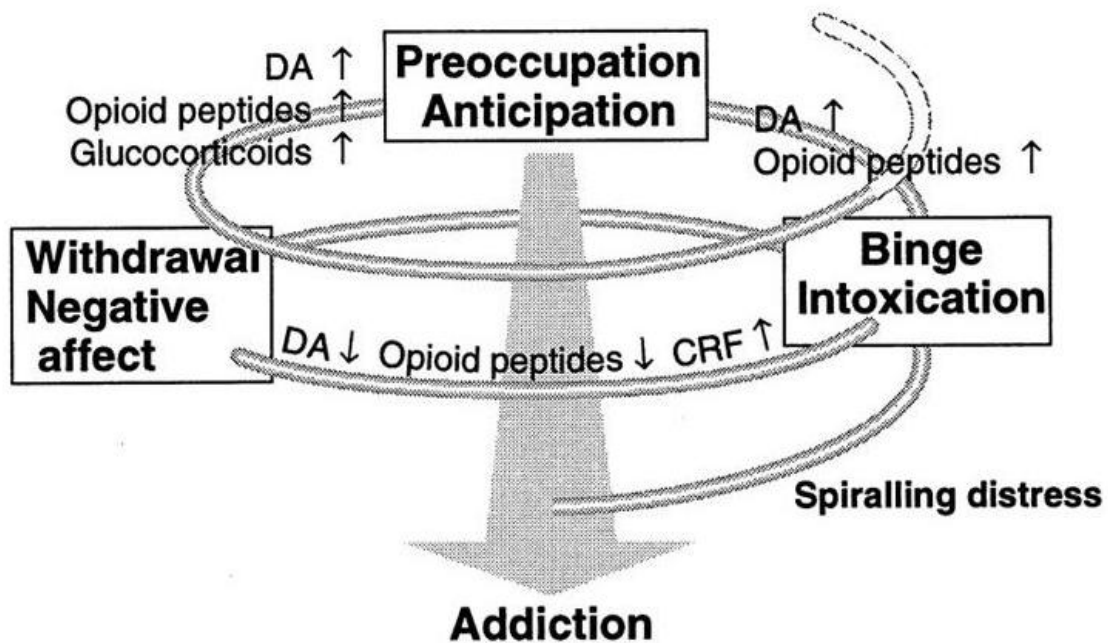


Figure 25. La spirale de la détresse ou spirale de l'addiction, en accord avec les hypothèses selon lesquelles, en fonction des phases du cycle addictif (i.e. préoccupation et anticipation, abus et intoxication, abstinence et manque) s'opèrent des modifications spécifiques de la libération des neurotransmetteurs impliqués dans les systèmes de récompenses (dopamine (DA) et peptides opioïdergiques) et dans les circuits du stress (glucocorticoïdes et facteur de libération des corticoïdes (CRF)).

2.3. Les modèles comportementaux

Afin de comprendre les bases neurobiologiques des comportements addictifs, plusieurs modèles comportementaux ont été développés. Pendant de nombreuses années, les chercheurs se sont intéressés à la prise de drogue en étudiant les consommations lors d'auto-administrations intraveineuses ainsi que les aspects associatifs mis en jeu dans les comportements motivés (association entre un stimulus et une récompense grâce au protocole de conditionnement opérant, entre un environnement et une substance grâce au test de préférence de place conditionnée). Les phénomènes de sensibilisation et de rechute ont

également beaucoup été étudiés (Ahmed et Cador, 2006 ; Ahmed *et al.*, 2002 ; Ahmed et Koob, 1998 ; Koob et Le Moal, 2006).

Seulement récemment, les chercheurs ont développé des modèles se rapprochant au plus près de certains aspects de l'addiction observés chez l'homme. En effet, comme évoqué précédemment, certaines personnes passent d'un usage récréatif de la drogue à une escalade dans leur consommation. Les études comportementales chez l'animal utilisant un accès limité à la drogue (souvent d'une durée de 2h) montraient une stabilité dans le nombre d'injections sans montrer une escalade dans la consommation (Ahmed et Cador, 2006 ; Ahmed et Koob, 1998). En 1998, Ahmed et Koob ont montré que l'augmentation de la durée d'accès à la drogue pouvait induire une escalade dans la consommation. Cette découverte a ouvert de nouvelles perspectives pour la compréhension des mécanismes à l'origine des comportements addictifs. D'autre part, en se basant sur les critères du DSM IV permettant le diagnostic de la dépendance aux drogues, Deroche-Gamonet et ses collaborateurs ont utilisé une combinaison de tests qui constituent un modèle de l'addiction chez le rat (Deroche-Gamonet *et al.*, 2004).

Nous allons décrire, pour chacun de ces critères, les tests qui permettent leur évaluation chez l'animal.

a. Tester la sensibilisation comportementale

Si une drogue telle que la cocaïne est injectée à des animaux à une seule reprise, le système dopaminergique va être affecté de manière durable au point que plusieurs semaines voire plusieurs mois plus tard, une nouvelle injection de cocaïne aura des effets beaucoup plus forts sur l'activité locomotrice que chez des animaux qui ne la recevaient que pour la première fois. Ce phénomène se nomme la sensibilisation comportementale et peut être mesuré à l'aide du test d'activité locomotrice (Dias *et al.*, 2004 ; Koob et Le Moal, 2006). La sensibilisation comportementale à la drogue est traduite dans ce test par une augmentation de l'activité motrice de l'animal suite à la répétition des administrations d'une substance renforçante (pour revue, voir : Vanderschuren et Kalivas, 2000). D'après Robinson et Berridge (1993), la sensibilisation comportementale serait un phénomène permettant le changement de la

motivation en passant d'un état de plaisir («liking») à un état de désir («wanting») de la drogue.

b. Tester la sensibilisation et la tolérance pharmacologique

Le test de dose-réponse mesure le nombre d'auto-administration de cocaïne pris par les rats en fonction de la dose proposée. Deux sessions sont utilisées. La première session mesure le nombre de prises de cocaïne pour les doses de 250, 80, puis 10 µg/µl, la seconde session pour les doses de 250, 30 puis 0 µg/µl. Ce test permet d'observer une augmentation du nombre d'auto-administration au cours des diminutions des doses de cocaïnes proposées (i.e. courbe dose-réponse) (Pickens *et al.*, 1987). Ce phénomène suggère que les animaux réguleraient leur intoxication autour d'une référence endogène ou d'un « seuil hédonique » (Pickens *et al.*, 1987 ; Koob, 1996). Un décalage vers la gauche de la courbe dose-réponse indiquerait une augmentation de la sensibilisation pharmacologique, tandis qu'un décalage vers la droite de cette courbe indiquerait une augmentation de la tolérance pharmacologique à la substance (Altman *et al.*, 1971 ; Emmett-Oglesby *et al.*, 1993 ; Altman *et al.*, 1996 ; Ahmed *et al.* 1998). Des décalages vers le haut ou vers le bas de la courbe dose-réponse sont interprétés comme une augmentation et une diminution, respectivement, de la motivation à consommer la drogue (Ahmed *et al.* 1998 ; Piazza *et al.* 2000).

c. Tester la motivation incitative

La motivation incitative ou associative est à distinguer de la motivation primaire liée aux besoins énergétiques de l'organisme. La motivation incitative est liée aux propriétés sensorielles et contextuelles associées à la récompense. Ainsi, on peut faire associer une lumière à l'obtention de drogue et observer plus tard que les animaux seront capables de travailler pour la lumière même si la drogue n'est plus disponible. Lorsqu'un indice discret est associé à la libération de récompense, l'indice doit acquérir une valeur incitative pour

permettre l'accès à la récompense par des comportements d'approche en réaction aux indices (Berridge, 2001).

Le test de préférence de place conditionné permet de mesurer le renforcement ou l'aversion d'un environnement préalablement associé à l'obtention d'une substance.

Le test de la recherche d'indices associé à la récompense quantifie, quant à lui, la capacité d'un indice discret associé à la délivrance de récompenses « naturelles » ou d'abus à induire une réponse conditionnée.

d. Tester la recherche de la substance et l'anticipation des prises

Le test de ratio progressif consiste en une augmentation progressive de l'effort à fournir pour obtenir la récompense. Il permet donc de mesurer la propension des rats à fournir cet effort. En fonction du pouvoir renforçant de la récompense, l'effort fourni va donc augmenter.

L'anticipation et la recherche intempestive de la drogue peuvent aussi être mises en évidence grâce aux tests d'extinction et de rechute. Dans ces tests, les rats n'ont pas d'accès volontaire à la récompense. L'extinction mesure la persévérance des rats à chercher la récompense malgré son indisponibilité. Le test de rechute, réalisé après une période d'extinction, mesure l'activité des rats à rechercher la drogue alors qu'on leur en fournit une dose contrôlée (Koob et Le Moal, 2006).

e. Tester la tolérance comportementale

Le protocole d'accès prolongé compare des conditions d'accès courts et longs à la drogue. Les expériences d'Ahmed et ses collaborateurs montrent que le pattern d'auto-administration des rats dans un accès court tend à s'homogénéiser et se stabiliser au fur et à mesure des sessions, tandis qu'un accès long à la cocaïne met en évidence une plus grande variabilité interindividuelle et l'apparition d'un comportement d'escalade de prise de cocaïne (**Fig. 26**) (Ahmed *et al.*, 1998). Ce protocole est donc présenté comme un modèle de la dépendance chez l'animal.

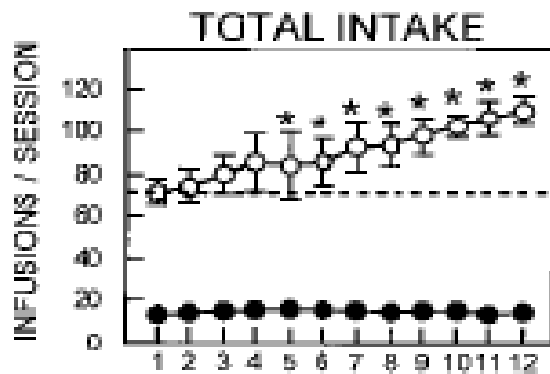


Figure 26. Nombre d’auto-administration de cocaïne en fonction du type d’accès (court vs. long) à la prise de cocaïne (d’après Ahmed et Koob, 1998).

Nous définirons plus exhaustivement le modèle d’accès prolongé dans la partie suivante qui y est dédiée, puisque ces tests sont ceux utilisés dans le cadre de la contribution expérimentale de ma thèse pour permettre de confirmer ou non la possibilité d’utiliser le NST comme une cible pour le traitement de la dépendance à la cocaïne.

f. Tester le délaissement d’activités bénéfiques aux dépends de la prise de cocaïne

Le délaissement d’autre activités au bénéfice de la prise de cocaïne n’est quant à lui observable que chez une infime partie des échantillons d’animaux (environ 15% des cas) (Lenoir *et al.*, 2007 ; Cantin *et al.*, 2010). En effet, lorsqu’une alternative à l’auto-administration est proposée, comme la prise de pellets de sucre, on observe que les rats préfèrent la récompense « naturelle » dans une majorité des cas.

g. Tester la prise compulsive de drogue malgré son caractère néfaste sur la santé

Cette mesure est permise grâce à l’association de chocs électriques à l’auto-administration de la drogue. Néanmoins, l’état physiologique déclinant des rats au cours des tests d’auto-administration en accès prolongé dans le modèle

d'escalade suggère que ce modèle permet lui-aussi de décrire chez le rat la prise compulsive de drogue malgré son caractère néfaste pour la santé.

h. Tester le manque

Le manque qui se caractérise par une recherche compulsive de cocaïne peut être modélisé grâce aux tests d'extinctions qui permettent de mesurer l'arrêt des aspects renforçants du contexte associé à la prise de cocaïne. Également, les tests de rechutes permettent d'observer la recherche compulsive et/ou le manque en mesurant le nombre de fois que l'animal va retourner activer le stimulus conditionné en fonction des doses croissantes de cocaïnes administrées (Weiss *et al.*, 2001 ; Shaham *et al.*, 2003 ; Epstein *et al.*, 2006).

i. Les modèles qui tentent de combiner les divers critères du DSM IV

L'addiction n'est pas juste la prise de drogue, elle correspond aussi au maintien de la prise compulsive en dépit des conséquences négatives qu'elle procure (DSM IV). Ce comportement pathologique n'apparaît pas chez tous les sujets (Deroche-Gamonet *et al.*, 2004). Cependant, même après une période prolongée de sevrage, 90% des personnes dépendantes à la cocaïne rechutent (Dejong, 1994).

Deroche-Gamonet *et al.* (2004) proposent un modèle dans lequel les rats ont accès à 3 mois d'auto-administration volontaire de cocaïne. Durant cette période d'accès prolongé, l'intensité de trois comportements modélisant les critères du DSM IV est évaluée. Une session quotidienne d'auto-administration inclut trois périodes de 40 minutes d'accès à la cocaïne séparées par deux périodes de 15 minutes sans accès à la drogue, pour mesurer la persistance du comportement de tentatives de recherche. Un ratio progressif est également utilisé dans le but de mesurer la motivation des rats à fournir des efforts pour l'obtention de cocaïne. Dans le but d'évaluer le maintien des prises en dépit des conséquences négatives sur la santé, les auteurs proposent de joindre aux précédents tests un test dans lequel l'injection de cocaïne est suivie d'un choc électrique appliqué au niveau des pattes de l'animal.

Ce protocole est très approprié à l'étude de l'addiction et fournit une base de recherche pour le développement d'une compréhension intégrée des processus addictifs.

3. L'escalade de prise de cocaïne

L'auto-administration de cocaïne varie chez le rat en fonction du temps d'accès à la cocaïne. Chez les rats ayant eue un accès court de cocaïne (1h), on observe une consommation stable et modérée alors que chez les rats ayant eue un accès prolongé (6h), on observe une consommation excessive et escaladée de cocaïne. La comparaison des performances et des altérations neurobiologiques des animaux, au cours ou à la suite d'un accès prolongé de prise de cocaïne, à celle d'animaux en ayant eue un accès court permet de mettre en évidence les mécanismes comportementaux et neurobiologiques qui sous-tendent la progression de la dépendance (pour revue, voir Ahmed, 2011).

Ainsi, la simple augmentation de la disponibilité de la drogue va pouvoir entraîner l'escalade de prise de cocaïne (Ahmed et Koob, 1998 ; Ahmed et Koob, 1999 ; Ahmed *et al.*, 2002, 2003, 2005, 2006 ; Ahmed et Koob, 2004). Une limite de ce modèle est que 70% des animaux escaladent lorsqu'ils sont exposés à un accès prolongé de drogue contre environ 12 % des individus ayant un accès court (Ahmed, 2005). Toutefois, le modèle d'accès prolongé de prise de drogue est un bon modèle d'étude de la dépendance et des possibilités thérapeutiques puisque le critère de tolérance comportementale avec une augmentation progressive des prises est inhérent à tous les types de dépendances (DSM-IV).

Dans cette partie nous traiterons donc de l'étude des manifestations comportementales et des processus cognitifs et neurologiques qui signent le passage d'une prise « contrôlée » vers l'escalade et la prise compulsive de cocaïne chez le rat.

3.1. Cadres théoriques

Différentes théories tentent d'expliquer le passage de l'usage abusif à la dépendance. D'une part, dans le cadre théorique de l'économie des comportements, la consommation de drogue serait influencée par des microfacteurs économiques comme la disponibilité de la drogue et son coût (Hursh, 1991). Dans ce cadre, la prise escaladée de cocaïne pourrait résulter d'une augmentation de la disponibilité de la drogue et d'une diminution du coût de ces prises. Dans une perspective psychosociale, la diminution du coût pourrait induire une réduction de l'influence des normes sociales et culturelles qui jugent négativement les toxicomanes (Westermeyer, 1999). D'autre part, dans le cadre de l'apprentissage des systèmes multiples, la prise escaladée de drogue pourrait résulter du passage d'un comportement de prise de drogue dirigé vers un but à un comportement de prise de drogue habituel (Redish *et al.*, 2008). Everitt et Robins (2005) proposent que ce passage serait représenté au niveau neural par un changement du contrôle du comportement de prise de drogue : d'un contrôle du cortex préfrontal vers un contrôle du striatum et progressivement du striatum ventral vers le striatum dorsal, cette progression mettant en jeu l'innervation dopaminergique (Everitt *et al.*, 2005 ; Volkow *et al.*, 2004). Cette réorganisation du traitement pourrait être permise par des modulations des systèmes de stress (Dias-Ferreira *et al.*, 2009) par la cocaïne (Koob, 1999a). Également, selon la théorie hédonique homéostasique (Koob et LeMoal, 2001), les altérations chroniques de la régulation des fonctions cérébrales de la récompense entraînent l'augmentation du « craving » et de la tolérance aux effets hédoniques de la drogue. En accord avec les hypothèses d'une allostasie hédonique, Ahmed *et al.*, (2002) montrent qu'un accès prolongé à l'auto-administration de cocaïne va induire une augmentation progressive des auto-stimulations intracrâniennes (« ICSS » pour intracranial self-stimulation) au niveau de l'hypothalamus postérieur latéral, alors que le niveau de ces stimulations reste inchangé chez des groupes contrôles ou des groupes d'animaux ayant eu un accès court à la cocaïne (Ahmed *et al.*, 2002). Ce résultat confirme l'existence d'un déficit persistant de la régulation du système de récompense entraîné par l'escalade de prise de cocaïne.

3.2. Aspects comportementaux de l'escalade de prise de cocaïne

L'augmentation progressive du nombre de prise de cocaïne s'accompagne d'une augmentation de la motivation incitative pour la drogue (Paterson et Markou, 2003 ; Czoty *et al.*, 2007 ; Ben-Shahar *et al.*, 2008 ; Wee *et al.*, 2008 ; Liu *et al.*, 2005 ; Ahmed et Koob, 1998, 1999 ; Dalley *et al.*, 2005 ; Allen *et al.*, 2007). Également, l'association de stimuli conditionnés aversifs à l'auto-administration de drogue (i.e. chocs électriques des pattes) n'a pas d'effet sur l'auto-administration des rats ayant eu un accès long, alors que cette association tend à supprimer l'auto-administration des rats qui n'ont expérimenté qu'un accès court (Vanderschuren et Everitt, 2004). De plus, les animaux qui présentent une escalade de leur nombre de prises de cocaïne ont des difficultés plus importantes à s'abstenir de prendre la drogue lorsque celle-ci n'est plus disponible (Chen *et al.*, 2006). Cet effet n'est présent qu'après une abstinence prolongée de la drogue chez les animaux ayant escaladé (Ferrario *et al.*, 2005). L'escalade de prise de cocaïne ne semble pas affecter la sensibilisation comportementale puisqu'il n'y a pas de différence au niveau de l'activité locomotrice des rats en fonction du type d'accès (long vs. court) (Ahmed et Cador, 2006). Il y aurait donc un maintien de la sensibilisation comportementale chez les rats qui escaladent leur consommation de cocaïne. Néanmoins, les animaux qui escaladent sont plus sensibles aux rechutes induites par une administration passive de cocaïne (Ahmed *et al.*, 2000 ; Mantsch *et al.*, 2004, 2008a ; Ahmed et Cador, 2006 ; Kippin *et al.*, 2006 ; Knackstedt et Kalivas, 2007), après une phase d'extinction de leur conditionnement. Ainsi, sans altérer la sensibilisation psychomotrice pour la cocaïne, l'accès prolongé de prise de cocaïne conduit à l'augmentation des effets motivationnels de la drogue et au maintien d'un usage compulsif de cocaïne (Ahmed et Cador, 2006). La rechute induite par le stress est également plus forte chez les rats après un accès prolongé de cocaïne (Mantsch *et al.*, 2008a).

Chez les usagers chroniques de cocaïne, des déficits sont observés au niveau des fonctions cognitives de haut niveau, allant de l'attention, à la mémoire et à la prise de décision complexe (Miller, 1985 ; Hoff *et al.*, 1996 ; Rosselli et Ardila, 1996 ; Bolla *et al.*, 1999 ; Bechara, 2005 ; Garavan *et al.*,

2005 ; Paulus, 2007; Robbins *et al.*, 2008 ; Chambers *et al.*, 2009 ; Goldstein *et al.*, 2009). Des études récentes montrent de tels déficits sur les animaux qui escaladent leur prise de cocaïne. Ainsi, George *et al.* (2008) montrent des déficits importants de mémoire de travail chez les rats ayant escaladé dans des tâches de « delayed non-matching to sample task » sur un labyrinthe en T. Les déficits observés chez les rats sur la mémoire de travail s'accompagnent d'une diminution de la densité des neurones dans le cortex préfrontal dorsomédian, qui persiste plusieurs mois après l'arrêt des prises de cocaïne (George *et al.*, 2008). De plus, dans ces études, les rats ayant un accès court de prise de cocaïne ne se distinguent pas des rats contrôles. Également, dans des tests de reconnaissance (qui mesurent la réponse d'habituation et la réaction à la nouveauté), les rats qui ont un accès prolongé de prises de cocaïne ont des déficits pour différencier un objet familier d'un objet nouveau (Briand *et al.* 2008a). L'auto-administration prolongée de prise de cocaïne va également induire des altérations transitoires de l'attention visuelle chez les rats dans des tâches de temps de réaction à cinq choix (Dalley *et al.*, 2005). Cependant, de manière surprenante, la prise prolongée de cocaïne va induire une diminution de l'impulsivité motrice (Dalley *et al.*, 2007).

Dans le test d'attention soutenue, la réponse correcte est indiquée par la présence d'un indice lumineux et les animaux appuient sur le levier correct en attendant qu'il se rétracte pour répondre. Sur les essais sans signal, les animaux doivent d'abord se remémorer que le signal ne doit pas être présent avant d'initier une action (i.e. rejet correct). S'ajoute à cet éventuel coût mnésique la présence d'une situation ambiguë où la décision d'agir est associée à un haut niveau d'incertitude dû à la non apparition du signal, réduisant ainsi le critère de réponse (Briand *et al.*, 2008b). La performance à la tâche d'attention soutenue requiert également des processus liés à la flexibilité cognitive pour changer constamment de réponse au cours des essais où l'occurrence d'essais avec signal et sans signal n'est pas prévisible et génère de l'incertitude (Yu et Dayan, 2005). Lorsque ce test est conduit vingt-quatre heures après un accès de quatre semaines à l'auto-administration de cocaïne, les animaux ayant un accès long de six heures quotidiennes d'auto-administration présentent une diminution de la vigilance avec une diminution des réponses correctes au signal et une tendance à l'augmentation des fausses alarmes en comparaison aux rats

ayant un accès court et aux rats contrôles, qui eux ne se différencient pas statistiquement l'un de l'autre (Briand *et al.*, 2008b). Cet effet persiste après 14 jours de sevrage de la cocaïne et il n'y a alors plus de diminution des réponses correctes au signal mais une diminution des rejets corrects et une augmentation des fausses alarmes (Briand *et al.*, 2008b). Les résultats obtenus par Briand *et al.* (2008) dans ces tâches suggèrent donc, du fait du maintien des capacités de réponses correctes aux essais avec signal et de la diminution des réponses et l'augmentation des fausses alarmes aux essais sans signal, que les rats ayant un accès prolongé à la cocaïne présenteraient une atteinte de la flexibilité cognitive requise pour répondre correctement aux essais à un haut niveau d'incertitude. Enfin, cet effet perdurerait lors de la phase de sevrage.

3.3. Aspects neurobiologiques de l'escalade de prise de cocaïne

3.3.1. Sur le système de récompense

La dopamine agit sur 2 familles de récepteurs : D1 (D1 et D5) et D2 (D2, D3, D4) (Hartman et Civelli, 1997 ; Missale *et al.*, 1998). Chacun d'entre eux contribue à l'auto-administration de cocaïne (Koob *et al.*, 1987 ; Corrigall et Coen, 1991 ; Hubner et Moreton, 1991 ; Caine et Koob, 1994). Le nombre de ces récepteurs décroît après une exposition lourde, à long terme à l'auto-administration de cocaïne (Tsukada *et al.*, 1996 ; Graziella de Montis *et al.*, 1998 ; Maggos *et al.*, 1998, chez le rat ; Moore *et al.*, 1998a, b, chez le primate ; et, Volkow *et al.*, 1993a, 2001, chez l'homme). Également, la courbe dose-réponse des rats est plus haute après une exposition prolongée de cocaïne en auto-administration (Ahmed et Koob, 1998), indiquant que les rats qui escaladent présentent une tolérance pharmacologique à l'effet de la cocaïne. Néanmoins, l'escalade n'est pas toujours associée à la tolérance pharmacologique du système de récompense, l'augmentation du nombre des prises pouvant permettre un maintien de l'auto-médication d'un état affectif négatif. De plus, la tolérance ne suffit pas toujours à induire l'escalade des prises puisque l'utilisation étendue de la drogue peut prolonger les aspects négatifs concernant l'état affectif de l'individu (Ahmed, 2011 ; Ahmed et Koob,

2005 ; Khantzian, 2003). Ainsi, chez l'humain, la détresse sociale qui s'élève au cours de la réitération des cycles de la spirale de l'addiction pourrait conduire à une consommation escaladée de la drogue (Quadros et Miczek, 2009).

Les études réalisées en microdialyse après une administration de cocaïne ne montrent pas de différence, entre rats ayant eu un accès court ou prolongé à la drogue, sur la concentration de dopamine dans le noyau accumbens (NAcc) (Ahmed *et al.*, 2003). Ce résultat indique que l'efficacité de la cocaïne d'augmenter le niveau de dopamine dans le NAcc n'est pas altérée chez les animaux ayant eu une consommation escaladée de cocaïne. Cependant, pendant l'auto-administration, les enregistrements en microdialyse montrent que les concentrations de dopamine sont largement supérieures et maintenues tout au long de l'auto-administration chez les rats ayant eu un accès prolongé comparé aux rats ayant eu un accès court à la drogue. Le maintien d'un haut niveau de dopamine dans le NAcc pendant l'auto-administration de cocaïne chez les rats en accès long comparé à sa progression chez les rats en accès court pourrait refléter un effort pour surmonter une diminution des effets sur le fonctionnement post-synaptique des neurones du NAcc (Ahmed *et al.*, 2003).

En accord avec cette hypothèse, Ahmed et Koob (2004) montrent que l'injection systémique d'un antagoniste sélectif des récepteurs D1 et D2 (le *cis*-flupenthixol) produit une augmentation du nombre d'injections de cocaïne et qu'au-delà d'une dose seuil cette injection va induire une inhibition des auto-administrations de cocaïne, permettant d'observer une courbe dose-réponse de l'effet du *cis*-flupenthixol. La dose seuil va dépendre du type d'accès (prolongé vs. court) à la cocaïne des rats. Chez les rats ayant un accès court d'une heure à la drogue, le nombre d'auto-administrations de cocaïne augmente pour la dose de 90 µg/kg de *cis*-flupenthixol comparé aux rats ayant eu une injection de véhicule, puis chute drastiquement d'environ 30 injections à l'heure à 2 injections pour les doses de 150, 210 et 270 µg/kg. Chez les rats ayant eu un accès prolongé de six heures à l'auto-administration de cocaïne, le nombre d'auto-administrations de cocaïne augmente pour les doses de 10 à 30 µg/kg de *cis*-flupenthixol sans que cette augmentation soit significativement différente de celle des rats qui reçoivent une injection de véhicule. Leur performance chute à la dose de 90 µg/kg de *cis*-flupenthixol et les rats cessent

de s'auto-administrer la cocaïne aux doses plus élevées (**Fig 27**). Ces résultats montrent que les rats ayant un accès prolongé de prise de cocaïne sont plus sensibles à l'administration de cis-flupenthixol et suggère que le nombre ou la fonction des récepteurs dopaminergiques de type 1 ou 2 décroît chez ces rats.

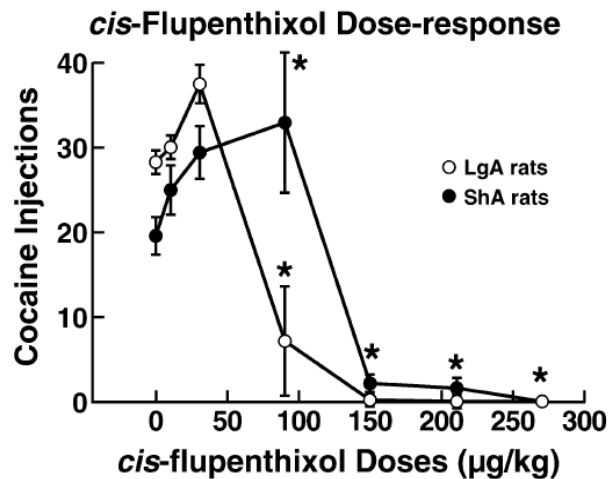


Figure 27. Effets de l'administration de cis-flupenthixol sur l'auto-administration en fonction de l'étendue de l'accès à la drogue des rats (i.e. une heure d'accès court ou six heures d'accès long) (d'après Ahmed et Koob, 2004).

Des diminutions du nombre de récepteurs D1 et D2 ont d'ailleurs été observées après des expositions prolongées d'administration ou d'auto-administration de cocaïne et d'autres drogues psychostimulantes (Tsukada *et al.*, 1996 ; Maggos *et al.*, 1998 ; Graziella de Montis *et al.*, 1998 ; Moore *et al.*, 1998a, b ; Volkow *et al.*, 1993a, 2001). Chez les rats ayant une faible exposition à la cocaïne, une augmentation de la fonction des récepteurs D1 et D2 a été rapportée (Henry et White, 1991, 1995 ; Unterwald *et al.*, 1996). Ces résultats suggèrent qu'au début des prises de cocaïne la fonction des récepteurs dopaminergiques serait hypersensible et que l'exposition continue contribuerait à une diminution de la neurotransmission dopaminergique (Ahmed et Koob, 2004).

Les atteintes du systèmes de la récompense s'accompagnent de déficits aux niveaux des fonctions cognitives sous-tendues par le cortex préfrontal, comme la mémoire à court-terme, le contrôle attentionnel et la prise de décision (Volkow *et al.*, 1991, 1998 ; Bolla *et al.*, 1998, 2003, 2004 ; Matochik *et al.*, 2003 ; Goldstein *et al.*, 2007). De plus, le dysfonctionnement des processus attentionnels contribuerait aux déficits des fonctions exécutives (Posner et

Rothbart, 2007) et ces déficits constituent des facteurs de vulnérabilité à la dépendance (Rogers *et al.*, 1999). Chez le rat, l'expression d'ARN messager (ARNm) codant pour la transcription des récepteurs dopaminergiques de type 2 est réduite dans le cortex préfrontal médian (cortex cingulaire, prélimbique et infralimbique) et dans le cortex orbitofrontal, chez des rats ayant eu un accès long comparé à des rats ayant eu un accès court ou des rats contrôles, que ce soit 4 ou 33 jours après l'auto-administration de cocaïne. Le niveau d'expression d'ARNm codant pour les récepteurs dopaminergiques de type 1 dans le cortex préfrontal médian et dans le cortex orbitofrontal ne se distingue pas d'un groupe à l'autre (Briand *et al.*, 2008b). Également, la quantité de récepteurs D2 est largement diminuée 4 jours après l'arrêt des sessions d'auto-administration chez les rats ayant un accès long à la cocaïne et cette diminution persiste 33 jours après l'arrêt des sessions. La quantité de récepteur D1 n'est, quant à elle, pas affectée par l'accès à la drogue (Briand *et al.*, 2008b).

Une voie moléculaire impliquant des microARNs et des suppresseurs de la transcription génique au niveau du striatum dorsal contrôlerait l'auto-administration excessive de cocaïne. Les microARNs coordonnent l'expression de gènes responsables de la structure et du fonctionnement cérébral sur des réseaux entiers (Schratt *et al.*, 2006 ; Wayman *et al.*, 2008). Il a donc été proposé que ces microARNs puissent avoir un rôle important dans les désordres neuropsychiatrique et dans la dépendance au drogue (Perkins *et al.*, 2005 ; Rogaev, 2005).

Les interactions homéostasiques entre les microARNs et les facteurs de suppression de la transcription réguleraient la vulnérabilité pour la dépendance à la cocaïne (Hollander *et al.*, 2010 ; Im *et al.*, 2010). En effet, la régulation de l'expression des gènes par les microARN est modifiée, notamment au niveau du striatum dorsal, dans les modèles qui comparent des accès longs à des accès courts à la drogue (Hollander *et al.*, 2010). L'expression des microARNs est bloquée chez les rats qui ont un accès prolongé de cocaïne mais ne présente pas d'altération chez les rats ayant un accès court. De plus l'induction d'une surexpression des microARNs (par un vecteur lentivirus permettant la surexpression de MiR-212 au niveau du striatum dorsal) avant l'auto-administration de cocaïne n'entraîne pas de changement au niveau des performances des rats ayant un accès limité à la drogue alors qu'elle induit une

décroissance progressive du comportement d'auto-administration des rats en accès prolongé (Hollander *et al.* 2010). Les animaux qui surexpriment la MiR-212 au niveau du striatum dorsal présentent un décalage vers le bas de la courbe dose-réponse comparé aux rats qui ont un accès prolongé et ne surexpriment pas la MiR-212 ainsi que par rapport aux rats ayant été confrontés à un accès court de prise de cocaïne. Ce résultat suggère une diminution de la motivation pour la drogue chez ces rats. Également, chez les rats qui escaladent, la courbe dose-réponse présente un décalage vers le haut par rapport à celle des animaux ayant un accès court de prise de drogue (Hollander *et al.*, 2010). La courbe dose-réponse des rats ayant un accès court qui surexpriment la miR-212 au niveau du striatum dorsal n'est pas différente de celle des rats ayant un accès court qui ne surexpriment pas ce microARN. Le fait que les rats qui escaladent surexpriment la miR-212 au niveau du striatum pourrait constituer une réponse homéostatique des systèmes de récompense du cerveau pour contrer l'escalade de prise de cocaïne. Il a en effet été montré que la sous-expression de ce microARN accélérerait l'escalade de prise de cocaïne chez les rats ayant un accès prolongé à la drogue (Hollander *et al.*, 2010).

Les microARNs exercent leurs effets en régulant à la baisse la transcription de gènes cibles comme le gène MeCP2 (méthyl CpG binding protéine 2). Ce gène code pour la protéine du même nom qui active elle-même certains gènes et réprime la transcription d'autres gènes. Le gène MeCP2 présente un site de reconnaissance de la microARN miR-212, et les miR-212 diminuent l'expression du gène MeCP2 dans les cellules cancéreuses du système gastrique humain (Wada *et al.* 2009). Ce gène est impliqué dans les aspects de base de la plasticité neuronale au niveau de la phase post-mitotique des neurones dans le cerveau adulte (Nelson *et al.* 2006). Une mutation du gène MeCP2 est impliquée dans le syndrome de Rett (Amir *et al.*, 1999 ; Van Esch *et al.*, 2005). Ce trouble du développement neurologique est associé à des retards mentaux et des comportements compulsifs (Temudo *et al.*, 2008) et est lié à des dysfonctionnements de l'activité du striatum dorsal (Dunn, 2001 ; Temudo *et al.*, 2008). Ces observations suggèrent un rôle du gène MeCP2 dans les compulsions liées à la plasticité du striatum (Ahmed et Kenny, 2011).

De manière intéressante, après une exposition répétée à la cocaïne, l'expression de MeCP2 augmente dans le striatum dorsal (Cassel *et al.*, 2006),

suggérant que des variations d'expression de ce gène pourraient jouer un rôle dans l'escalade de prise de cocaïne après un accès prolongé à la drogue. Néanmoins, l'influence des cascades de signalisation en aval qui impliquent les interactions entre les miR-212 et les gènes MeCP2 sont à étudier de manière plus exhaustive dans les comportements de prise de cocaïne (Kenny et Ahmed, 2012).

3.3.2. Sur les systèmes de stress

L'administration d'antagonistes sélectifs des récepteurs CRF₁, antalarmine et MPZP (*N,N*-bis(2-methoxyethyl)-3-(4-methoxy-2-methylphenyl)-2,5-dimethylpyrazolo[1,5a]pyridin-7-amine), induit des diminutions de l'auto-administration de cocaïne (Specio *et al.*, 2008). L'administration de 25 mg/kg d'antalarmine diminue la prise de cocaïne des rats ayant eu un accès prolongé mais pas des rats ayant eu un accès court à la prises de cocaïne. Il n'y a pas d'effet de l'antalarmine sur l'administration des rats en accès prolongé ou en accès court pour les doses de 12,5 et de 6,3 mg/kg. L'administration de MPZP diminue quant à elle la consommation de cocaïne chez ces deux groupes d'animaux. Cette diminution est observée à partir de la dose de 10 mg/kg de MPZP chez les rats ayant un accès prolongé et à partir de la dose de 27,5 mg/kg pour les rats ayant un accès court à la prise de cocaïne (Specio *et al.*, 2008). Puisque l'administration de MPZP réduit la prise de cocaïne chez les rats ayant un accès prolongé à des doses plus basses que celles qui réduisent la prise de cocaïne chez les rats ayant un accès court, l'affectation des systèmes physiologiques lors de la prise prolongée de cocaïne serait sous-tendue par une hypersensibilité de l'état du système CRF (Specio *et al.*, 2008).

Les études réalisées par Mantsch *et al.* (2003) montrent également que les réponses de l'axe hypothalamo-hypophyso-adrénalien développent une tolérance pharmacologique chez des rats ayant un accès prolongé de prise de cocaïne mais pas chez des rats ayant un accès court. Ainsi, les premières expositions à la substance entraîneraient une activation de l'axe HPA (Marinelli et Piazza, 2002) alors qu'un accès prolongé à la prise de cocaïne entraînerait un relâchement de cette activation qui pourrait être compensé par une

sensibilisation du système CRF extrahypothalamique (Lee *et al.*, 1994 ; Pecina *et al.*, 2006b ; Shepard *et al.*, 2006).

3.3.3. Sur le système glutamatergique

Une exposition accrue au produit va également entraîner des altérations dans la transmission glutamatergique (White *et al.*, 1995 ; Pierce *et al.*, 1996 ; Zhang *et al.*, 1997 ; White et Kalivas 1998 ; Swanson *et al.*, 2001 ; Xi *et al.*, 2002). Des dérégulations du système glutamatergique ont été mises en évidence aux niveaux des mGluR1 chez des animaux administrés passivement et l'élévation des mGluR1 au niveau de l'ATV est associée à une augmentation de la sensibilisation comportementale à la cocaïne (Churchill *et al.*, 1999). Également, l'administration répétée de cocaïne entraîne une augmentation des niveaux extracellulaires de glutamate au niveau du NAcc et de l'ATV (Pierce *et al.*, 1996 ; Reid et Berger, 1996 ; Kalivas et Duffy, 1998).

Les études en accès prolongé de prise de cocaïne chez le rat montrent, d'une part, que les rats en accès prolongé de prise de cocaïne sont plus réactifs au stress et plus sensibles aux effets anxiolytiques d'un agoniste des récepteurs mGluR 2/3 au cours de l'abstinence (Aujla *et al.*, 2008). D'autre part, l'activité des récepteurs mGluR 2/3 est plus élevée à la suite d'un accès prolongé de prise de cocaïne alors que l'expression des mGluR5 décroît et s'accompagne d'une diminution de sa fonction au niveau du NAcc (Hao *et al.*, 2010). L'administration d'antagonistes des récepteurs mGluR 2/3 diminue la motivation incitative des rats ayant un accès long, même à faible dose (0,3 mg/kg). Cet effet s'observe chez des rats ayant un accès court à plus forte dose (3mg/kg). L'administration d'un antagoniste des mGluR5 n'a quant à elle pas d'effet sur la motivation incitative des rats ayant un accès prolongé mais diminue celle des rats ayant un accès court. D'un point de vue thérapeutique, un antagoniste des récepteurs mGluR5 pourrait être administré pour stopper la motivation incitative chez des individus ayant une faible consommation de drogue ; et, dans le cas d'une escalade de prise de cocaïne, l'administration d'antagoniste des mGluR 2/3 serait nécessaire.

Contribution expérimentale

Nos différents travaux tentent de mieux comprendre l'implication du noyau subthalamique (NST) dans les processus motivationnels.

La première étude propose de confirmer l'effet de la lésion du NST sur la motivation pour le sucrose (Baunez *et al.*, 2002, 2005), dans une condition où les rats sont nourris *ad libitum*.

Une deuxième expérience a été menée afin d'observer l'effet, sur la motivation, de l'application d'une SHF du NST dans un modèle de rat "Parkinsonien" par lésion à la 6-hydroxydopamine (6-OHDA) du striatum dorsal. Cette expérience nous permettra d'observer si les effets de la SHF du NST sur la motivation pour le sucre et pour la cocaïne, observé par Rouaud, Lardeux *et al.* (2010) dépendent de l'intégrité de la voie nigro-striée.

La troisième expérience a permis d'observer si la lésion du NST, connue pour diminuer la motivation chez des rats ayant eu un accès court préalable au test de progressif ratio (Baunez *et al.*, 2005), diminue également l'escalade de prise de cocaïne qui se caractérise par une augmentation progressive des prises au court d'accès prolongés à la cocaïne.

La quatrième expérience permet d'observer si la diminution de la motivation pour la cocaïne des rats porteurs d'une lésion du NST provient d'une modification des effets anxyolitiques/anxiogènes de la cocaïne. Grâce au test de labyrinthe en croix surélevé, nous observerons les effets de la lésion, d'injections uniques ou répétées de cocaïnes, ainsi que l'association de la lésion et de ces deux types d'injections. Deux passages du test ont été effectués afin d'observer la modification des effets de la cocaïne et/ou de la lésion en fonction du caractère habituel de l'environnement. Ainsi, nous serons en mesure de savoir pourquoi les animaux porteurs d'une lésion du NST présentent une diminution de l'effet renforçant de la cocaïne dans les tests de préférence de place et de dose-réponse (Baunez *et al.*, 2005).

1. Effet de la lésion du noyau subthalamique sur la motivation pour le sucrose en condition *ad libitum*.

Candie R. Cohen et Christelle Baunez

1.1. Introduction

La boucle mésocorticolimbique est impliquée dans la motivation incitative à l'égard de la nourriture et des drogues (Berridge et Robinson, 1993, 1998 ; Koob et LeMoal, 2001, 2006 ; Wise, 2002 ; Nieoullon et Coquerel, 2003 ; Taha *et al.*, 2005 ; Day *et al.*, 2006 ; Miller and Buschman, 2007). Dans cette boucle, les variations des taux de dopamine au niveau du noyau accumbens coderaient l'obtention des récompenses et leur association avec les stimuli contextuels (Salamone *et al.*, 2002 ; Schultz, 2007). Néanmoins, la reconfiguration des stratégies en fonction des changements de conditions environnementales est un processus qui reste à préciser au niveau du circuit mésolimbique de la récompense (Bromberg-Martin *et al.*, 2010).

D'un point de vue anatomique, le NST pourrait participer à l'arrêt des commandes motrices en cours du fait de sa position d'excitateur des structures qui contrôlent l'inhibition motrice au niveau du thalamus (i.e. la substance noire *pars reticulata* (SNr) et le globus pallidus interne (GPi) ou noyau entopédonculaire (EP chez le rongeurs) (DeLong, 1990). De plus, son rôle dans les processus de sélection de stratégies est appuyé par la présence d'une voie hyperdirecte qui lie le NST directement au cortex préfrontal (Nambu *et al.*, 2002 ; Haynes et Haber, 2013). D'un point de vue comportemental, la lésion du NST induit des déficits dans le contrôle des réponses en diminuant la précision du choix de réponses dans des tâches de temps de réaction simple ou de choix et en augmentant les réponses anticipées (Baunez *et al.*, 2001). Paradoxalement, la lésion du NST facilite l'apprentissage de l'inversion des stimuli conditionnés dans une tâche de discrimination de stimulus (un appui du levier engendre un son qui prédit un choc électrique vs. un appui du levier engendre l'éclairage d'une lampe qui prédit l'arrivée du sucrose dans la mangeoire) en facilitant l'inhibition des réponses au stimulus négatif (El Massioui *et al.*, 2007). Donc, en fonction du caractère plaisant ou aversif du résultat du comportement, l'inactivation du NST pourrait modifier l'extinction de réponses apprises. Lorsque le test est récompensé par du sucre (Baunez *et al.*, 2001), la lésion du NST diminuerait

la précision des réponses alors que lorsque le test engendre en alternance l'obtention d'une récompense sucrée ou de chocs électriques (El Massioui *et al.*, 2007), la lésion augmenterait la précision du choix de réponse. Toutefois, des données manquent pour observer si le NST participe à l'apprentissage d'inversion de règle et à l'extinction de la règle précédente sans intervention de stimuli aversifs.

D'autre part, les études comportementales réalisées chez le rat montrent que le NST joue un rôle clef dans la régulation de la motivation incitative (Baunez *et al.*, 2002, 2005, 2007 ; Lardeux *et al.*, 2007, 2009 ; Uslaner *et al.*, 2008). En effet, la lésion ou la stimulation haute fréquence (SHF) du NST augmentent l'effort que les rats peuvent fournir pour obtenir du sucrose sans affecter la consommation de sucrose dans des conditions d'accès à la récompense à faible coût (ratio fixe 1) (Baunez *et al.*, 2002, 2005 ; Rouaud *et al.*, 2010). Paradoxalement, la lésion et la SHF du NST diminuent la motivation des rats à produire des efforts pour obtenir de la cocaïne, toujours sans affecter la consommation de cocaïne en ratio fixe (Baunez *et al.*, 2005 ; Rouaud *et al.*, 2010). Ces résultats suggèrent que le NST pourrait moduler la motivation en fonction de la valeur hédonique des récompenses du fait que la saccharine est une récompense largement préférée à la cocaïne dans une procédure de choix à essais discrets chez le rat (Lenoir *et al.*, 2007).

Toutefois, les rats étaient testés en condition de restriction alimentaire dans les expériences montrant l'effet de l'inactivation du NST sur la motivation incitative pour le sucrose et ils étaient nourris *ad libitum* dans les expériences montrant l'effet de l'inactivation du NST sur la motivation incitative pour la cocaïne. Il est donc important de vérifier l'impact de la restriction alimentaire sur ces résultats grâce à une condition contrôle de prise alimentaire *ad libitum* dans les expériences de motivation pour le sucrose.

Ici, nous étudierons donc les effets de la lésion du NST sur la prise de récompense en ratio fixe 1 (FR1) et en ratio progressif (PR), chez des rats non restreints en nourriture. Le nombre de pellets de sucrose consommés en ratio fixe peut être considéré ici comme une mesure des propriétés renforçantes de la récompense plus que comme un indicateur des processus de motivation primaire (Dickinson, 1994), comme cela est le cas en condition de restriction alimentaire. En effet, les rats étant nourris *ad libitum*, la consommation de pellets de sucrose indique l'attrait des rats pour cette récompense alors que lorsque les rats sont restreints en nourriture, le nombre de pellets consommés indiquerait leur niveau de faim (*i.e.* motivation primaire). Les mesures du point de rupture du ratio progressif (Hodos *et*

al., 1961) et des pauses post-renforcement seront utilisées pour déterminer la perception de l'effort des animaux au cours de l'élévation des ratios (Brown *et al.*, 1996).

Ensuite, afin de préciser la participation du NST aux processus liés à la flexibilité comportementale, c'est à dire au désapprentissage qui précède un changement de stratégie, nous inverserons la position des leviers dans les boîtes de conditionnement et testerons les animaux en ratio fixe et en ratio progressif. Cette inversion permettra d'observer si la lésion du NST détériore ou non l'apprentissage d'une nouvelle règle et l'extinction de l'apprentissage instrumental précédent, sans intervention de stimuli aversifs.

1.2. Méthode

1.2.1. Animaux

Des rats Long-evans mâles (Janvier, Genest-Saint-Isle, n=20), pesant entre 280 et 300g à l'arrivée au laboratoire, ont été logés par paire dans des boîtes en plexiglas transparent (42 x 26.5 x 18.5 cm). Ils ont été hébergés en condition d'éclairage de 12 heures par jour (allumage des lumières : 7-19 h). L'eau et la nourriture étaient fournies *ad libitum*, excepté pendant les sessions expérimentales. Toutes les procédures ont été conduites en accord avec le décret 87-849 du Ministère français de l'agriculture et de la forêt.

1.2.2. Chirurgie

Les rats ont été anesthésiés avec un mélange de kétamine (Imalgène 1000®; 100 mg/kg i.m.) et de xylazine (Rompun®; 15 mg/kg i.m.). Les rats ont reçu une injection bilatérale d'acide iboténique (53mM à 9,4µg/µl, groupe « NST ») ou de solvant (tampon phosphate, 0,1M, groupe « contrôle »), réalisée par stéréotaxie au moyen d'injecteurs de 0,3 mm de diamètre. Les coordonnées du NST étaient (avec barre de gueule fixée à -3,3 mm) : de -3,8 mm en antéropostériorité, de $\pm 2,4$ mm en latéralité par rapport au bregma ; et de -8,35 mm en dorsoventralité par rapport à la surface du crâne (Paxinos and Watson, 2007). Les rats ont reçu 0,5µl par côté, injecté en 3 min. diffusé à l'aide de seringues Hamilton de 10µl fixées sur une micropompe et connectées par un tube Tygon relié à l'injecteur. L'injecteur était laissé ensuite en

place pendant 5min. pour permettre la diffusion de l'acide iboténique dans le NST. La suture du crâne a ensuite été réalisée à l'aide d'agrafes.

1.2.3. Matériel

Les mesures comportementales de la motivation ont été enregistrées dans huit boîtes de conditionnement opérant standard (Med Associates), chaque boîte contenant deux leviers rétractables, une mangeoire connectée à un distributeur de pellets de sucrose et un stimulus lumineux positionné au dessus des leviers. Le recueil des données était contrôlé par une interface programmée par ordinateur.

1.2.4. Procédure comportementale

Condition standard :

Les rats (n=20, soit NST: n=12; contrôle: n=8) ont été entraînés à appuyer sur le levier actif pour obtenir du sucrose en renforcement continu (ratio fixe 1 : FR1). Chaque appui sur le levier actif (gauche pour la moitié des animaux et droit pour l'autre moitié) entraînait le déclenchement du stimulus lumineux et la distribution dans la mangeoire d'une pellet de sucrose. Les appuis sur le levier inactif n'avaient pas de conséquence programmée mais étaient comptabilisés. Les sessions quotidiennes s'achevaient soit lorsque les rats obtenaient 100 pellets, soit lorsque 30min. de test s'étaient écoulées.

Après la stabilisation de leur performance (nombre de pellets obtenues homogène au cours de 5 sessions consécutives), les rats étaient testés en ratio progressif (PR). Dans cette tâche, des paliers de 5 augmentaient arithmétiquement le nombre d'appuis requis pour obtenir la récompense. Chaque pallier (ou ratio) était répété 3 fois (i.e. 1, 1, 1, 5, 5, 5, 10, 10, 10, ...). L'appui sur le levier qui complétait chaque ratio entraînait l'apparition du stimulus lumineux et la distribution d'une pellet de sucrose. Les appuis supplémentaires sur le levier actif (suivant l'activation du stimulus lumineux et avant que le museau du rat n'ait été détecté dans la mangeoire, comptés alors comme des persévérations) n'avaient pas de conséquence. La mesure des latences entre l'obtention de la récompense (détection du museau du

rat dans la mangeoire) et l'appui sur le levier suivant (i. e. pause post-renforcement) a également été enregistrée. Les sessions quotidiennes s'achevaient soit lorsque les rats n'avaient pas appuyé sur le levier actif au cours des 5 premières minutes, soit lorsque 90 min. de test s'étaient écoulées.

Inversion de la règle :

Après 10 jours consécutifs de test en PR, les rats ont été testés pendant 2 jours consécutifs en renforcement continu (FR1) avec une inversion des leviers actifs et inactifs. Puis, durant les 5 jours suivants, les rats ont été testés en PR avec un maintien de cette nouvelle règle.

1.2.5. Histologie

A la fin de l'expérience, les rats ont été décapités. Leur cerveau ont été prélevés et congelés à -80°C dans de la glace carbonique pour ensuite être coupés au cryostat. Des sections frontales de 40- μ m d'épaisseur incluant le NST rostro-caudal ont été colorées au crésyl violet pour évaluer la localisation et l'étendue de la lésion.

1.2.6. Analyse des résultats et statistiques

Les résultats sont exprimés en moyenne pour chaque variable. La mesure des persévérations constitue un index du contrôle de l'inhibition comportementale. Les pauses post-renforcement (délai entre la détection du museau dans la mangeoire après obtention de récompense et l'initiation de l'appui suivant) constituent une indication sur la perception de l'effort des animaux au cours de l'élévation des ratios (Brown et al., 1996). Enfin, la mesure des intervalles inter essais (ITI, temps entre la fin d'un appui et l'initiation de l'essai suivant) constitue une indication de la vitesse moyenne des réponses et donc, également, de la motivation des animaux.

Afin de mesurer l'apprentissage d'une nouvelle règle, le nombre de récompenses obtenues en FR1 et en PR a été analysé après inversion de la règle. Afin de mesurer les comportements persévératifs et les capacités d'extinction de la règle précédente, le nombre d'erreurs effectuées en condition de règle inversée a été analysé.

La mesure du poids des rats à la fin de l'expérience constitue une indication sur le maintien de la balance énergétique du corps.

Pour chaque variable, les données ont été analysées grâce à des analyses de la variance (ANOVA) avec le groupe (contrôle vs. NST) comme facteur emboîté ou indépendant. Lorsque cela était approprié, une ANOVA par mesures répétées (ANOVA MR) était utilisée avec le facteur ratio comme mesure répétée. Le test PLSD de Fisher a également été utilisé pour déterminer l'effet des groupes et des ratios pour l'analyse des pauses post-renforcement. Le niveau de significativité accepté était de 95% (soit $p < 0,05$).

Tous les résultats sont illustrés en histogramme qui présente les performances moyennes des rats par jour ou par blocs de 5 sessions en FR1, par blocs de 10 sessions en ratio progressif standard et par blocs de 5 sessions en ratio progressif avec inversion de la règle.

1.3. Résultats

1.3.1. Histologie

Seuls les animaux dont le NST montrait une perte neuronale limitée au territoire du NST bilatéralement ont été considérés comme correctement lésés et inclus dans l'analyse des résultats (**fig. 1.1**). Deux animaux ont ainsi été écartés pour cause de lésion asymétrique.

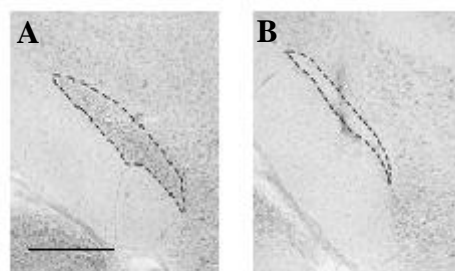


Figure 1.1. Coupes frontales colorées au crésyl violet. Les pointillés délimitent le NST chez un rat contrôle (A) et chez un rat NST (B). Barre d'échelle : 0,5mm.

1.3.2. Résultats comportementaux

Condition standard :

Ratio Fixe 1

En condition de FR1, les deux groupes n'ont montré aucune différence sur aucune des mesures (données non illustrées), que ce soit le nombre de pellet (NST, $n=10$ (\pm SEM): $75,02 \pm 7,09$; contrôle, $n=8$: $75,975 \pm 9,96$; ANOVA effet groupe : $F(1, 16) = 0,002$; n. s.), la durée des sessions (NST : 1630 secondes (s.) $\pm 88,6$; contrôle : 1548s. $\pm 141,8$; ANOVA effet groupe : $F(1, 16) = 0,01$; n. s.), le nombre de persévérations (NST : $17,94 \pm 4,96$; contrôle : $10,42 \pm 1,53$; ANOVA effet groupe : $F(1, 16) = 1,2$; n. s.), le nombre d'erreurs (NST : $3,96 \pm 0,79$; contrôle : $4,775 \pm 0,99$; ANOVA effet groupe : $F(1, 16) = 0,797$; n. s.), ou les intervalles inter essais (ITI) (NST : 1919ms. ± 236 ; contrôle : 1896ms. ± 292 ; ANOVA effet groupe : $F(1, 16) = 1,18$; n. s.).

Ratio progressif

Dans la tâche de PR, les rats du groupe NST ont atteint un ratio plus élevé que celui atteint par les rats contrôles (NST: $34,55 \pm 5,64$; contrôle : $18,875 \pm 2,87$; ANOVA effet groupe : $F(1, 16) = 5,869$; $p < 0,05$) (**fig. 1.2**). De plus, les rats NST ont fait plus de persévérations que les rats du groupe contrôle (NST : $8 \pm 2,4$; contrôle : $2,82 \pm 0,78$) (ANOVA effet groupe : $F(1, 16) = 4,35$; $p = 0,05$).

La lésion n'a pas eu d'effet sur les ITI (NST : 1874 ms. $\pm 295,5$; contrôle : 2149 ms. $\pm 209,9$; ANOVA effet groupe : $F(1, 16) = 0,58$; n. s.). Il n'y a pas eu non plus de différence entre les groupes sur le nombre d'appuis effectués sur le levier inactif (i.e. erreurs) (NST : $17,94 \pm 3,95$; contrôle : $12,15 \pm 2,1$; ANOVA effet groupe : $F(1, 16) = 1,61$; n. s.).

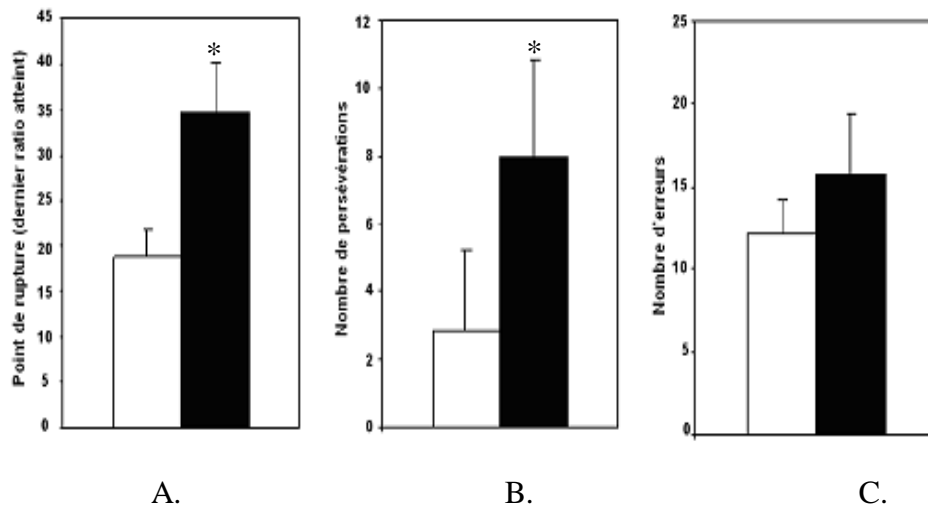


Figure 1.2. Effets de la lésion du NST sur les performances dans la tâche de PR. A. Dernier ratio atteint en moyenne durant les 10 sessions (i.e. point de rupture) ; B. Nombre de persévérations ; C. Nombre d'erreurs (moyenne \pm SEM) (barres vides : groupe contrôle, n=8 ; barres pleines : groupe NST, n=10) (* $p < 0,05$, groupe NST comparé au groupe contrôle).

Pour l'analyse des pauses post-renforcement, seuls les ratios atteints par tous les rats ont été pris en compte. Quand elles sont analysées en fonction du ratio, ces pauses post-renforcement sont plus longues chez les rats contrôles que chez les rats lésés (ANOVA effet d'interaction groupe \times ratio : $F(5, 88) = 2,707$; $p < 0,05$) (ANOVA effet groupe : $F(1, 88) = 11,04$; $p < 0,01$) (ANOVA effet ratio : $F(5, 88) = 2,445$; $p < 0,05$). Les analyses post-hoc montrent que l'augmentation apparaît à partir du ratio 15 chez les animaux contrôles (**fig. 1.3**).

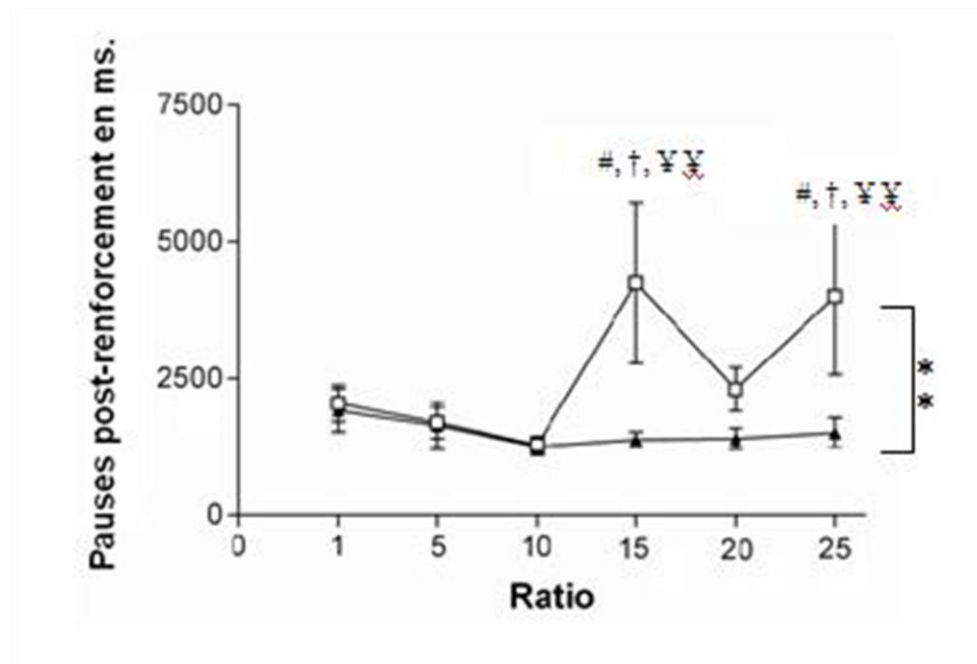


Figure 1.3. Effet de la lésion bilatérale du NST sur la pause post-renforcement (i. e. latence entre l'obtention de la récompense (détection du museau du rat dans la mangeoire) et l'appui suivant sur le levier actif, en fonction du ratio). Les latences obtenues en moyenne au cours de 10 sessions sont exprimées en millisecondes (moyenne \pm SEM). (Carrés vides : groupe contrôle, $n=8$; triangles pleins : groupe NST, $n=10$) (** $p<0.01$, groupe NST comparé au groupe contrôle ; # $p<0,05$, comparaison au ratio 1 ; † $p<0,05$, comparaison au ratio 5 ; ¥ ¥ $p<0,01$, comparaison au ratio 10).

Condition d'inversion de règle :

Ratio fixe 1

Lors de la première session de FR1, les deux groupes n'ont montré aucune différence sur aucune des mesures (tableau 1). Pendant la deuxième session d'entraînement en FR1 avec la nouvelle règle (inversion des leviers actifs et inactifs), les deux groupes n'ont montré aucune différence sur aucune des mesures (tableau 2) (**fig. 1.4**).

Bien qu'aucune différence ne soit relevée entre les groupes, il est à noter que le nombre d'erreurs effectuées dans la condition de règle inversée (NST : 27 ± 5 ; contrôle : $21,7 \pm 2,9$) est nettement supérieur au nombre d'erreurs effectuées lors des sessions de FR1 (NST: $3,96 \pm 0,79$; contrôle : $4,775 \pm 0,99$) et de PR (NST : $17,94 \pm 3,95$; contrôle : $12,15 \pm 2,1$) en condition standard.

Paramètre	Groupe NST	Groupe contrôle	ANOVA effet groupe	Significativité
Nombre de pellets (\pm SEM)	74 \pm 14,11	69,5 \pm 12,5	F (1, 16) = 0,06	n. s.
Nombre de persévérations (\pm SEM)	23,2 \pm 6,4	17,9 \pm 5,6	F (1, 16) = 0,41	n. s.
Nombre d'erreurs (\pm SEM)	95,6 \pm 20,5	73 \pm 17	F (1, 16) = 0,75	n. s.
ITI (ms \pm SEM)	4635 \pm 2211	1669 \pm 426	F (1, 16) = 1,54	n. s.

Tableau 1 : première session FR1

Paramètre	Groupe NST	Groupe contrôle	ANOVA effet groupe	Significativité
Nombre de pellets (\pm SEM)	97,3 \pm 1,7	91,5 \pm 6,6	F (1, 16) = 1,01	n. s.
Nombre de persévérations (\pm SEM)	20,4 \pm 4,1	11,9 \pm 2,9	F (1, 16) = 2,79	n. s.
Nombre d'erreurs (\pm SEM)	27 \pm 5	21,7 \pm 2,9	F (1, 16) = 0,81	n. s.
ITI (ms \pm SEM)	844 \pm 126	864 \pm 128	F (1, 16) = 0,01	n. s.

Tableau 2 : deuxième session FR1 (nouvelle règle)

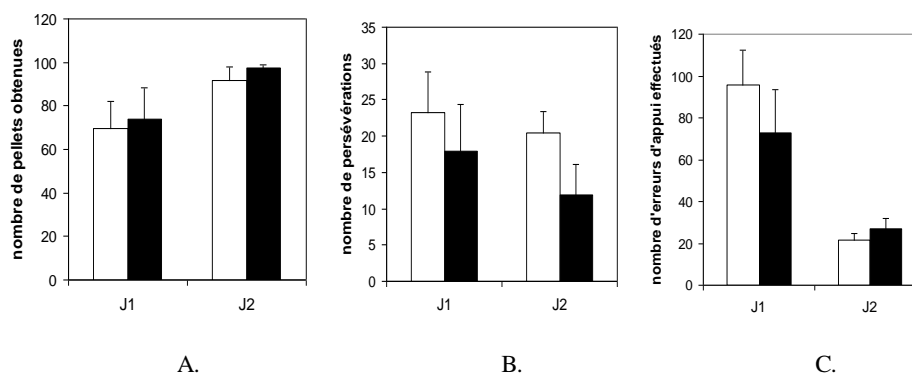


Figure 1.4. Effet de la lésion bilatérale du NST sur les performances en FR1 lors des premiers et seconds jours d'inversion des leviers actifs et inactifs (i.e. condition d'inversion de règle). A. Nombre de pellets de sucrose obtenus ; B. Nombre de persévérations ; C. Nombre d'erreurs, (moyenne \pm SEM). (Barres vides : groupe contrôle, n=8 ; barres pleines : groupe NST, n=10).

Ratio Progressif

Dans les conditions de ratio progressif, alors que le point de rupture n'est plus significativement augmenté chez les rats lésés par rapport aux contrôles (ANOVA effet des groupes : $F(1, 16) = 3,32$; n. s.), tout comme le nombre de persévérations (ANOVA effet groupe : $F(1, 16) = 1,25$; n. s.) ou la durée des sessions (ANOVA effet groupe : $F(1, 16) = 1,74$; n. s.) et les ITI (ANOVA effet groupe : $F(1, 16) = 0,4$; n. s.) (**fig. 1.5**), le nombre d'erreurs, lui, est plus important chez les animaux lésés (ANOVA effet groupe : $F(1, 16) = 5,08$; $p < 0,05$).

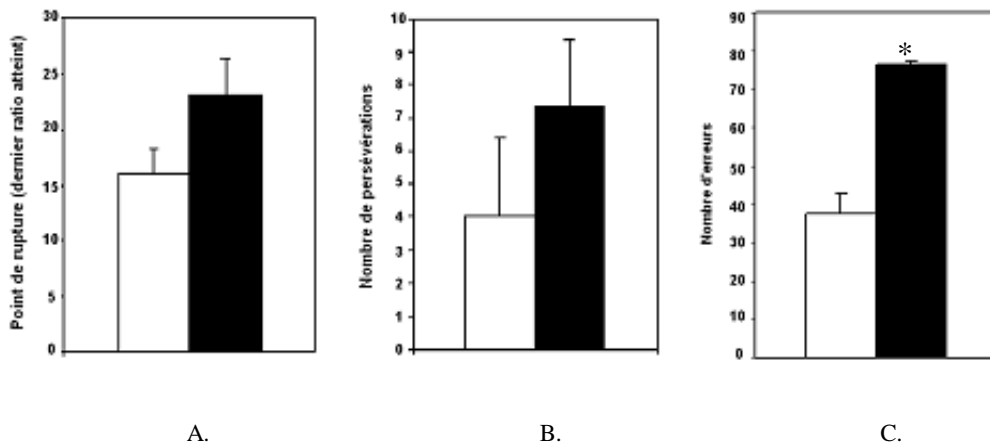


Figure 1.5. Effet de la lésion du NST sur les performances moyennes enregistrées par bloc de 5 sessions dans la tâche de PR après inversion des leviers actif et inactif. A. Point de rupture moyen sur le nouveau levier actif ; B. Nombre de persévérations ; C. Nombre d'erreurs (i.e. appui sur le levier anciennement actif), (moyennes \pm SEM) (barres vides : groupe contrôle, n=8 ; barres pleines : groupe NST, n=10) (* $p < 0,05$, groupe NST comparé au groupe contrôle).

Mesure du poids

Une diminution significative du poids a été observée chez les rats NST comparés aux rats contrôles à la fin de l'expérience (ANOVA effet groupe : $F(1, 16) = 6,33$; $p < 0,05$).

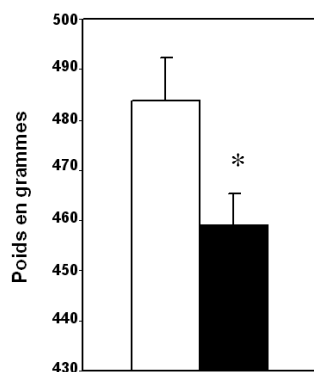


Figure 1.6. Poids moyen des rats à la fin de l'expérience (moyenne \pm SEM) (barre vide : groupe contrôle, n=8; barre pleine: groupe NST, n=10) (* $p < 0,05$, groupe NST comparé au groupe contrôle).

1.4. Discussion

La lésion du NST a augmenté la motivation incitative chez les animaux ayant été nourris *ad libitum* (**fig. 1.2**). En effet, les rats lésés fournissaient plus d'effort que les rats contrôles pour obtenir la récompense sans que la lésion n'ait modifié leur consommation de sucrose en ratio fixe. Les résultats obtenus en ratio progressif (PR) chez les rats rassasiés reproduisent donc ceux obtenus chez les rats restreints en nourriture dans les expériences de Baunez et al. (2002 ; 2005). Ces résultats confirment que la lésion du NST augmente la motivation incitative sans modifier le caractère renforçant des pellets de sucrose. D'autres études n'ont pas montré d'effet de l'inactivation du NST sur la motivation pour le sucrose en condition *ad libitum* (Pratt *et al.*, 2012 ; Bezzina *et al.*, 2008). Mais, dans ces études, les temps d'exposition aux sessions de PR étaient plus courts que dans les études de Baunez et al. (60 min. vs. 90 min.) et l'effet de l'inactivation du NST sur la motivation pourrait apparaître plus tard au cours des sessions.

D'autre part, alors que l'élévation des ratios affecte la latence entre l'obtention d'un pellet et l'appui sur le levier suivant (i.e. pause post-renforcement) chez les rats contrôles, la latence reste équivalente avec la progression des ratios chez les rats lésés (**fig. 1.3**). Ainsi, l'augmentation du coût des récompenses avec la progression des ratios ne semble pas prise en compte par les rats lésés. Des effets similaires à ceux observés avec la lésion du NST sur les pauses post-renforcement sont observés avec une lésion de l'amygdale sous-lenticulaire (Brown *et al.*, 1996), et avec une lésion du pallidum ventral (Robledo

et al., 1993). Le NST et le pallidum ventral étant des structures interconnectées (Parent et Hazrati, 1995a, b), ils pourraient contribuer en commun à l'évaluation du coût de l'action nécessaire à l'extinction des comportements motivés de prise de nourriture. De plus, il est à noter que les effets de la lésion du NST sur l'évaluation du coût de l'action n'apparaissent pas lorsque les animaux sont testés en condition de restriction alimentaire (Bezzina *et al.*, 2008). Ainsi, la participation du NST à l'extinction des comportements pourrait varier en fonction de l'état interne de faim (*i.e.* motivation primaire).

Récemment, des études anatomiques utilisant un marquage rétrograde des synapses ont montré que les neurones dopaminergiques de la SNc reçoivent des entrées excitatrices en provenance des cortex moteurs et sensorimoteurs et du NST, alors que les neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale (ATV) reçoivent des entrées issues de l'hypothalamus latéral (HL). Cependant, d'autres études n'avaient pas observé une telle ségrégation (Groenewegen et Berendse, 1990). Des études électrophysiologiques chez le singe montrent que les neurones dopaminergiques de la SNc seraient impliqués dans le codage de la saillance alors que les neurones dopaminergiques de l'ATV seraient impliqués dans le codage de la valeur des récompenses (Matsumoto et Hikosaka, 2009). Ces résultats suggèrent que le NST serait impliqué dans le codage de la saillance incitative (Watabe-Uchida *et al.*, 2012). Également, le NST pourrait influencer l'activité de l'hypothalamus latéral. En effet, le NST et l'HL sont des structures voisines d'un point de vue neuroanatomique et les dendrites du NST se prolongent sur l'HL chez le rat (pour revue, voir : Marani *et al.*, 2008). Le rôle exact de ces entrées reste toutefois à déterminer.

L'étude de l'inversion de règle en FR1 montre que la lésion n'affecte pas la performance des rats (pellets obtenues, persévérations et erreurs effectuées). Également, l'étude de l'inversion de règle dans le PR (inversion des leviers actifs et inactifs) montre que les rats lésés ne manquent pas de flexibilité comportementale. En effet, ils étaient capables d'acquiescer la nouvelle stratégie en appuyant sur le levier précédemment inactif (**fig. 1.5**). Cependant, il est à noter que l'augmentation observée précédemment sur les points de ruptures (dernier ratio atteint) par les rats NST en PR a disparu dans les conditions de règle échangée (**fig. 1.2, 1.5**). De plus, les rats lésés continuaient à appuyer sur le levier inactif alors que ce comportement était devenu inapproprié (**fig. 1.6**) bien qu'ils aient acquis le nouveau comportement de la même manière que les rats contrôles (**fig 1.5**). Ces résultats suggèrent que les effets de la lésion du NST sur la motivation incitative s'opèrent plus sur la robustesse d'une association d'un comportement avec le résultat

(schémas d'action liés à l'obtention de la récompense) que sur l'association des propriétés renforçantes de la récompense avec le résultat (incitation sensorielle) (pour revue, voir Berridge et Robinson, 1993, 1998).

Ces résultats sont en accord avec les données anatomo-fonctionnelles qui montrent que le NST reçoit des entrées des cortex préfrontaux, sensorimoteurs, et orbitofrontaux (i. e. voie hyperdirecte) qui traitent les informations du contexte et la pertinence des stratégies, respectivement (Tait *et al.*, 2007 ; pour revue, voir Eagle et Baunez, 2010). D'un point de vue comportemental, le NST pourrait être impliqué dans la perte de contrôle comportementale. En effet, la lésion du NST diminue l'approche d'un stimulus conditionné lorsque la récompense est omise dans une tâche dite « d'autoshaping » (Winstanley *et al.*, 2005), suggérant que le NST pourrait jouer un rôle dans la diminution de l'extinction du comportement après acquisition de l'association d'un stimulus conditionné à l'obtention d'une récompense. Également, la lésion du NST faciliterait l'apprentissage d'une nouvelle règle, dans une tâche de discrimination de stimuli (El Massioui *et al.*, 2007), suggérant que le NST jouerait un rôle dans le maintien des règles déjà acquises.

De plus, le NST pourrait participer au traitement d'informations habituelles puisqu'il fait partie de la voie indirecte au départ de l'activation des récepteurs D2 au niveau du striatum. En effet, les études chez l'homme et chez l'animal montrent que l'intégrité du système dopaminergique serait nécessaire à la flexibilité cognitive *via* l'activation des récepteurs D2, notamment au niveau du cortex préfrontal (van Holstein *et al.*, 2011 ; Mehta *et al.*, 2004, chez l'homme ; Floresco et Jentsch, 2011 ; Floresco *et al.*, 2006, chez l'animal *in vivo* ; Bilder *et al.*, 2004 ; Durstewitz et Seamans, 2008, chez l'animal *in vitro*). Et, l'inhibition théorique du NST lors de l'activation de la voie indirecte (par une inhibition des récepteurs dopaminergiques de type 2 qui, lorsqu'ils sont activés, produisent des potentiels post-synaptiques inhibiteurs) suggère que l'activation du NST serait nécessaire à l'arrêt de l'exécution de la commande motrice (DeLong, 1990). Également, l'activation du NST pourrait jouer un rôle dans l'équilibre entre l'activation du striatum dorsal et du striatum ventral en participant à la régulation de la boucle striato-striatale grâce aux projections qu'il émet vers l'ATV et la SNc (Parent et Hazrati, 1995b). De plus, seul le core du NAcc innerve le NST, principalement via le PV, alors que le shell ne l'innerve pas du tout (Groenewegen *et al.*, 1999) et ces afférences de structures limbiques (NAcc, VP, cortex préfrontal) fournissent un support anatomique à un rôle du NST dans les processus de traitement des informations motivationnelles.

D'autre part, la lésion du NST pourrait également avoir influencé la dépense énergétique des rats puisqu'une diminution du poids des rats lésés est observée à la fin de l'expérience (**fig. 1.6**). En accord avec cette hypothèse, la stimulation haute fréquence (SHF) du NST induit une diminution des taux de ghréline (hormone stimulant l'appétit (Kojima *et al.*, 2005) et jouant un rôle important dans les processus d'apprentissage (Diano *et al.*, 2006), ainsi que dans le maintien et la protection des fonctions dopaminergiques nigrostriatales (Andrews *et al.*, 2009)) chez les patients atteints de la maladie de Parkinson (Arai Eiji *et al.*, 2012), mais ces résultats sont controversés (Corcuff *et al.*, 2006).

Néanmoins, ces études suggèrent que l'activité du NST contribue à la modulation des taux de ghréline. La libération de ghréline s'accroît lors de la perte de poids, la restriction en calories et lors d'hypoglycémie insulino-dépendante (Tschop *et al.*, 2000 ; Cummings *et al.*, 2001 ; Toshinai *et al.*, 2001). Il est intéressant de noter que les effets sur le poids de l'inactivation du NST s'opposent chez le patient Parkinsonien aux effets observés chez le rat sain. Chez le patient, la SHF du NST induirait une diminution des dépenses énergétiques (Montaurier *et al.*, 2007 ; Jorgensen *et al.*, 2012) conduisant à un gain de poids (Montaurier *et al.*, 2007 ; Rieu *et al.*, 2011 ; Jorgensen *et al.*, 2012 ; Ruzicka *et al.*, 2012). Les effets opposés observés chez le rat sain, sur l'augmentation des activités de recherche de récompense et la diminution du poids, pourraient être dus, d'une part, au fait que les effets de la lésion du NST sur la dépense énergétique dépendraient de l'innervation dopaminergique du striatum dorsal, d'autre part, à l'utilisation de techniques différentes pour l'inactivation de la structure (i.e. lésion vs. SHF).

1.5. Conclusion

Dans des conditions où les rats sont nourris *ad libitum*, la lésion du NST augmente la motivation incitative pour le sucre. De plus, les résultats indiquent que les rats porteurs d'une lésion du NST n'intègrent pas le coût des ratios. La lésion du NST induit aussi des déficits dans l'extinction de l'apprentissage instrumental, sans empêcher l'apprentissage d'une nouvelle règle. Ces résultats suggèrent que le NST influence les processus de sélection stratégique permettant d'inhiber un comportement qui n'est plus récompensé. Le NST pourrait ainsi jouer un rôle dans les processus qui permettent de stopper la recherche de récompense lorsque la récompense est acquise. Le NST pourrait dysfonctionner dans la dépendance aux nourritures palatables et aux drogues, mais des études complémentaires sont

nécessaires pour attester des dérégulations pharmacologiques et électrophysiologiques générées au niveau du NST lors de ces pathologies.

1.6. Perspectives

Cette étude ouvre la voie à une caractérisation du rôle du NST dans l'interface entre la motivation incitative et l'adaptation aux contraintes. La confirmation ou non des effets de la SHF du NST sur la motivation incitative chez le rat rendu Parkinsonien devrait permettre de tester l'hypothèse selon laquelle l'effet de l'inactivation du NST sur la motivation incitative dépend de la régulation dopaminergique au niveau du striatum dorsal.

References

1. Andrews Z. B., Erion D., Beiler R., Liu Z.-W., Abizaid A., Zigman J., Elsworth J. D., Savitt J. M., DiMarchi R. J., Tschöp M., Roth R. H., Gao X.-B., & Horvath T. L., (2009). Ghrelin Promotes and Protects Nigrostriatal Dopamine Function via a UCP2-Dependent Mitochondrial Mechanism. *The Journal of Neuroscience*, **29**(45): 14057-14065.
2. Arai E., Arai M., Uchiyama T., Higuchi Y., Aoyagi K., Yamanaka Y., Yamamoto T., Nagano O., Shiina A., Maruoka D., Matsumura T., Nakagawa T., Katsuno T., Imazeki F., Saeki N., Kuwabara S., & Yokosuka O., (2012). Subthalamic deep brain stimulation can improve gastric emptying in Parkinson's disease. *Brain*, **1**: 1-8.
3. Baunez C., Humby T., Eagle D. M., Ryan L. J., Dunnett S. B., et Robbins T. W., (2001). Effects of STN lesions on simple vs choice reaction time tasks in the rat: preserved motor readiness, but impaired response selection. *Eur. J. Neurosci.*, **13**(8): 1609-16.
4. Baunez C., Amalric M., & Robbins T. W. (2002). Enhanced food-related motivation after bilateral lesions of the subthalamic nucleus. *The journal of neuroscience*, **22**(2): 562-568.
5. Baunez C., Dias C., Cador M., & Amalric M. (2005). The subthalamic nucleus exerts opposite control on cocaine and "natural" rewards. *Nature Neuroscience*, **8**(4): 484-489.
6. Berridge K. C. et Robinson T. E., (1993). The neural basis of drug craving: an incentive-sensitisation theory of addiction. *Brain Res. Brain Res. Rev.*, **18**(3): 247-291.
7. Berridge K. C., & Robinson T. E., (1998). What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Research Review*, **28**: 309-369.
8. Bezzina G., den Boon F. S., Hampson C. L., Cheung T. H. C., Body S., Bradshaw C. M., Szabadi E., Anerson I. M., & Deakin J. F. W. (2008). Effect of quinolinic acid-induced lesions of the subthalamic

- nucleus on performance on a progressive-ratio schedule of reinforcement: a quantitative analysis. *Behavioural Brain Research*, **195**: 223-230.
9. Bilder R. M., Volavka J., Lachman H. M., & Grace A. A., (2004). The catechol-O-methyltransferase polymorphism: relations to the tonic-phasic dopamine hypothesis and neuropsychiatric phenotypes. *Neuropsychopharmacology*, **29**: 1943–1961.
 10. Bromberg-Martin E. S., Matsumoto M., & Hikosaka O., (2010). Dopamine in Motivational Control: Rewarding, Aversive, and Alerting. *Neuron*, **68**: 815-834.
 11. Brown V. J., Latimer M. P., & Winn P., (1996). Memory for the changing cost of a reward is mediated by the sublenticular extended amygdale. *Brain Research Bulletin*, **39**(3): 163-170.
 12. Corcuff J. B., Krim E., Tison F., Foubert-Sanier A., Guehl D., Burbaud P., *et al.*, (2006). Subthalamic nucleus stimulation in patients with parkinson's disease does not increase serum ghrelin levels. *Br J Nutr.*, **95**: 1028-1029.
 13. Cummings D. E., Purnell J. Q., Frayo R. S., Schmidova K., Wisse B. E., et Weigle D. S., (2001). A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes*, **50**: 1714-1719.
 14. Day J. J., Wheeler R. A., Roitman M. F., & Carelli R. M., (2006). Nucleus accumbens neurons encode Pavlovian approach behaviors : evidence from an autoshaping paradigm. *European Journal of Neuroscience*, **23**: 1341-1351.
 15. DeLong M. R., (1990). Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci.*, **13**:281-285.
 16. Diano S., Farr S. A., Benoit S. C., McNay E. C., da Silva I., Horvath B., Gaskin F. S., Nonaka N., Jaeger L. B., Banks W. A., Morley J. E., Pinto S., Sherwin R. S., Xu L., Yamada K. A., Sleeman M. W., Tschöp M. H., & Horvath T. L., (2006). Ghrelin controls hippocampal spine synapse density and memory performance. *Nature Neuroscience*, **9**: 381 – 388.
 17. Dickinson A. (1994). Instrumental conditioning. In : Mackintosh N. J. (ed.), *Animal learning and cognition*, **3**: 45-79.
 18. Durstewitz D., & Seamans J. K., (2008). The dual-state theory of prefrontal cortex dopamine function with relevance to catechol-O-methyltransferase genotypes and schizophrenia. *Biol. Psychiatry*, **64**: 739–749.
 19. Eagle D. M., & Baunez C., (2010). Is there an inhibitory-response-control system in the rat ? Evidence from anatomical and pharmacological studies of behavioral inhibition. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, **34**: 50-72.
 20. El Massioui N., Cheruel F., Faure A., et Conde F., (2007). Learning and memory dissociation in rats with lesions to the subthalamic nucleus or to the dorsal striatum. *Neuroscience*, **147**(4): 906-18.
 21. Floresco S. B., & Jentsch J. D., (2011) Pharmacological enhancement of memory and executive functioning in laboratory animals. *Neuropsychopharmacology*, **36**: 227–250.

22. Floresco S. B., Magyar O., Ghods-Sharifi S., Vexelman C., & Tse M. T., (2006). Multiple dopamine receptor subtypes in the medial prefrontal cortex of the rat regulate set-shifting. *Neuropsychopharmacology*, **31**: 297–309.
23. Groenewegen H. J., Wright C. I., Beijer A. V., et Voorn P., (1999). Convergence and segregation of ventral striatal inputs and outputs. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **877**: 49-63.
24. Groenewegen H. J., Berendse H. W., Wolters J. G., et Lohman A. H., (1990). The anatomical relationship of the prefrontal cortex with the striatopallidal system, the thalamus and the amygdala: evidence for a parallel organization. *Prog. Brain. Res.*, **85**: 95-116; discussion 16-8.
25. Haynes W. I., & Haber S. N., (2013). The organization of prefrontal-subthalamic inputs in primates provides an anatomical substrate for both functional specificity and integration: implications for Basal Ganglia models and deep brain stimulation. *J. Neurosci.*, **33**:4804-4814.
26. Hodos W. (1961). Progressive ratio as a measure of reward strength. *Science*, **134**: 943-944.
27. Jorgensen H. U., Werdelin L., Lokkegaard A., Westerterp K. R., & Simonsen L., (2012). Free-living expenditure reduced after deep brain stimulation surgery for Parkinson disease. *Clin Physiol Funct Imaging*, **32**(3): 214-220.
28. Kojima M., & Kangawa K., (2005). Ghrelin: Structure and Function. *Physiol Rev*, **85**: 495–522.
29. Koob, G. F., et Le Moal M., (2001). Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis. *Neuropsychopharm.*, **24**(2): 97-129.
30. Koob, G. F. and M. Le Moal (2006). Neurobiology of addiction. Oxford (UK), Academic Press.
31. Lardeux S., & Baunez C., (2007). Alcohol preference influences the subthalamic nucleus control on motivation for alcohol in rats. *Neuropsychopharmacology*, **33**: 634-642.
32. Lardeux S., Pernaud R., Paleressompouille D., & Baunez C., (2009). Beyond the Reward Pathway: Coding Reward Magnitude and Error in the Rat Subthalamic Nucleus. *Journal of Neurophysiology*, **102**: 2526-2537.
33. Lenoir M., Serre F., Cantin L., & Ahmed S. H., (2007). Intense sweetness surpasses cocaine reward. *Plos One*, **2**(8): e698.
34. Marani E., Heida T., Lakke E. A., & Usunoff K. G., (2008). The subthalamic nucleus part I: development, cytology, topography and cognitions. *Adv Anat Embriol Cel Biol*, **198**: 1-113.
35. Matsumoto M., & Hikosaka O., (2009). Two types of dopamine neuron distinctly convey positive and negative motivational signals. *Nature*, **459**: 837–841
36. Mehta M. A., Manes F. F., Magnolfi G., Sahakian B. J., & Robbins T.W., (2004). Impaired set-shifting and dissociable effects on tests of spatial working memory following the dopamine D2 receptor antagonist sulpiride in human volunteers. *Psychopharmacology (Berl.)*, **176**: 331–342.

37. Miller E. K., & Buschman T. J. (2007). Bootstrapping your brain: how interactions between the frontal cortex and basal ganglia may produce organized actions and lofty thoughts. In : *Neurobiology of learning and memory*, eds. Kesner R. P. and Martinez J.-L., **10**: 339-354.
38. Montaurier C. Morio B., Bannier S., Derost P., Arnaud P., Brandolini-Bunlon M., Giraudet C., Boirie Y., & Durif F., (2007). Mechanisms of body weight gain in patients with parkinson's disease after subthalamic stimulation. *Brain*, **130**: 1808-1818.
39. Nambu A., Tokuno H., & Takada M. (2002). Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal "hyperdirect" pathway. *Neurosci. Res.*, **43**: 111-117.
40. Nieoullon, & Coquerel, (2003). Dopamine : a key regulator to adapt action, emotion, motivation and cognition. *Current Opinion in Neurology*, **16** (suppl. 2): S3-S9.
41. Parent A., & Hazrati N.-L., (1995a). Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop. *Brain Research Reviews*, **20**(1): 91-127.
42. Parent A., & Hazrati N.-L., (1995b). Functional anatomy of the basal ganglia. II. The place of the subthalamic nucleus and external pallidum in basal ganglia circuitry. *Brain Research Reviews*, **20**: 128-154.
43. Paxinos G., et Watson C., (2007). *The rat brain in stereotaxic coordinates, 6th edition*. Elsevier Academic press.
44. Rieu I., Derost P., Ulla M., Marques A., Debilly B., De Chazeron I., Chéreau I., Lemaire J. J., Boirie Y., Llorca P. M., & Durif F., (2011). Body weight gain and deep brain stimulation. *Journal of Neurological Sciences*, **310**: 267-270.
45. Robledo, & Koob, (1993). Two discrete nucleus accumbens projection areas differentially mediate cocaine self-administration in the rat. *Behav Brain Research*, **55**: 159-166.
46. Rouaud, T., Lardeux, S., Panayotis, N., Paleressompoulle, D., Cador, M., & Baunez, C. (2010). Reducing the desire for cocaine with subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **107**(3).
47. Ruzicka F., Jech R., Novakova L., Urgosik D., Vymazal J., & Ruzicka E., (2012). Weight gain is associated with medial contact site of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Plos One*, **7**(5): 1-7.
48. Salamone J. D., & Correa M., (2002). Nucleus accumbens dopamine and the regulation of effort in food-seeking behaviour: implications for studies of natural motivation, psychiatry, and drug abuse. *Perspective in Pharmacology*, **305**: 1-8.
49. Schultz W., (2007). Multiple dopamine functions at different time courses. *Ann Rev Neurosci*, **30**: 259-288.
50. Tait VS., & Brown V. J. (2007). Difficulty overcoming non-reward during reversal learning in rats with ibotenic acid lesion of orbital prefrontal cortex. *Ann N Y Acad Sci*, **1121**: 407-420.
51. Taha S. A., & Fields H. L. (2005). Encoding of palatability and appetitive behaviors by distinct neuronal populations in the nucleus accumbens. *The Journal of Neuroscience*, **25**(5):1193-1202.

52. Toshinai K., Mondal M. S., Nakazato M., Date Y., Murakami N., Kojima M., Kangawa K., et Matsukura S., (2001). Upregulation of ghrelin expression in the stomach upon fasting, insulin-induced hypoglycemia, and leptin administration. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **281**: 1220-1225.
53. Tschöp M., Smiley D. L., et Heiman M. L., (2000). Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature*, **407**: 908-913.
54. Uslaner J.M., Dell'Orco J. M., Pevzner A., & Robinson T. E., (2008) The Influence of Subthalamic Nucleus Lesions on Sign-Tracking to Stimuli Paired with Food and Drug Rewards: Facilitation of Incentive Salience Attribution? *Neuropsychopharmacology*, **33**, 2352–236.
55. Van Holstein M., Aarts E., van der Schaaf M. E., Geurts D. E. M., Verkes R. J., Franke B., van Schouwenburg M. R., & Cools R., (2011). Human cognitive flexibility depends on dopamine D2 receptor signaling. *Psychopharmacology*, doi:10.1007/s00213-011-2340-2.
56. Watabe-Ushida M., Zhu L., Ogawa S. K., Vamanrao A., & Ushida N., (2012). Whole-Brain Mapping of Direct Inputs to Midbrain Dopamine Neurons. *Cell*, **74**: 868-873.
57. Winstanley, C. A., C. Baunez, D. E. Theobald and T. W. Robbins (2005). Lesions to the subthalamic nucleus decrease impulsive choice but impair autoshaping in rats: the importance of the basal ganglia in Pavlovian conditioning and impulse control. *Eur. J. Neurosci.*, **21**(11): 3107-16.
58. Wise R. A., (2002). Brain reward circuitry: insights from unsensed incentives. *Neuron*, **36**: 229-240.

2. Effets de la SHF du NST sur la motivation pour la cocaïne et le sucre dans un modèle de rat parkinsonien

Cohen C. R. et Baunez C.

2.1. Introduction

Chez le rat, la stimulation haute fréquence (SHF) du noyau subthalamique (NST) augmente la motivation pour les récompenses naturelles et diminue la motivation pour la cocaïne (Rouaud, Lardeux et al., 2010). Chez les patients atteints de la maladie de Parkinson, des effets secondaires de la SHF du NST sont observés. Ils se traduisent notamment par une augmentation de la motivation alimentaire et sexuelle et un arrêt du syndrome de dérégulation dopaminergique présent en comorbidité avec la maladie (Temel *et al.*, 2006 ; Krack *et al.*, 1997, 1999, 2003 ; Moro *et al.*, 1999 ; Broggi *et al.*, 2001 ; Romito *et al.*, 2002 ; Doshi et Bhargava, 2008 ; Serranova *et al.*, 2013). Ainsi, les études cliniques semblent reproduire les effets de la SHF observés chez le rat sain. Les effets de la SHF du NST sur la motivation chez le rat parkinsonien sont inconnus à ce jour.

Afin de vérifier si les effets de la SHF du NST sur la motivation dépendent de l'intégrité de l'innervation dopaminergique du striatum dorsal, nous exposerons ici les effets de la SHF du NST sur la motivation pour la nourriture et pour la cocaïne dans un modèle de rat parkinsonien obtenu par lésion dopaminergique partielle du striatum dorsal. Ce modèle permet de mimer les troubles akinétiques de la maladie de Parkinson (Baunez *et al.*, 1995 ; Breysse *et al.*, 2002, 2003 ; Darbaky *et al.*, 2003 ; Turle-Lorenzo *et al.*, 2005). Les rats ont été soumis aux tests montrant que la lésion ou la SHF du NST augmentent la motivation pour le sucre et diminuent la motivation pour la cocaïne (Baunez *et al.*, 2002, 2005, Rouaud, Lardeux *et al.*, 2010). Le test de préférence de place conditionnée (PPC) a été utilisé pour évaluer les propriétés motivationnelles incitatrices de l'environnement associé à chaque type de récompense (Bardo et Bevins 2000; Tzschentke 2007). Le test de ratio progressif a permis, quant à lui, d'évaluer l'effort que les animaux sont prêts à fournir pour obtenir une récompense (Hodos, 1961).

2.2. Méthodes

2.2.1. Animaux

90 rats Long-Evans mâles (Janvier, Genest-Saint-Isle), pesant entre 280 et 300g. à l'arrivée au laboratoire, étaient logés par paires dans des boîtes en plexiglas transparentes (42 x 26.5 x 18.5 cm). Ils étaient maintenus à la lumière 12 heures par jours (allumage des lumières à 7h). L'eau et la nourriture étaient fournies *ad libitum*. Après l'implantation d'électrodes, les animaux étaient placés à un par cage. Pour les expériences avec la nourriture, les rats étaient restraints en nourriture afin d'être maintenus à 85 % de leur poids *ad libitum*. Toutes les procédures étaient conduites en accord avec le décret 87-849 du Ministère français de l'agriculture et de la forêt.

2.2.2. Matériel

Fabrication d'électrodes de stimulation bilatérales

Une électrode était constituée de deux fils de platinium/iridium entourés de téflon, dénudés à leurs extrémités sur 0,5 mm. Ces fils étaient insérés dans une canule de 25 gauge en inox longue de 12 mm. Ils dépassaient de 2,5 mm de la canule et lui étaient solidarisés par de la résine époxy. De l'autre côté, ces fils étaient soudés au connecteur. Deux électrodes étaient soudées et solidarisées, avec du ciment dentaire, à chaque connecteur avec un écartement de 4,8 mm entre elles, correspondant à la distance entre le NST de chaque hémisphère (**fig. 2.1**).

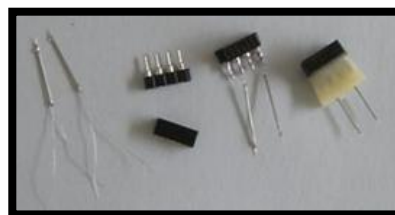


Figure 2.1. Electrode de stimulation

Le test de préférence de place conditionnée

Le test de préférence de place conditionnée se déroulait dans deux boîtes en plexiglas grises mesurant 90x40x40 cm (**fig. 2.2**). Chaque boîte était constituée de deux compartiments principaux (40x40x40) séparés par un compartiment intermédiaire.



Figure 2.2. Dispositif de préférence de place

Les compartiments principaux ne différaient que par leurs indices visuels. En effet, deux colonnes de section triangulaire, hautes de 40 cm et dont les côtés du triangle équilatéral faisaient 13 cm, étaient disposées différemment dans les deux compartiments. Les connecteurs des animaux étaient reliés par un câble à un connecteur tournant placé au-dessus du dispositif, lui même relié aux stimulateurs, ce qui permettait aux animaux de pouvoir se déplacer librement.

Le test de ratio progressif

Les mesures des comportements étaient enregistrées dans huit boîtes de conditionnement opérant standard (Med Associates), chaque boîte contenant deux leviers rétractables, une mangeoire connectée à un distributeur de pellets de sucrose. Les boîtes se composaient d'un plancher à barreaux métalliques sous lequel de la sciure était disposée. Les boîtes étaient équipées d'une lumière d'ambiance, de lampes au dessus de chaque levier et d'une mangeoire. Sur le plafond de la boîte, un dispositif tournant permettait de connecter le dispositif générateur de stimulation à l'électrode implantée au niveau de la tête du rat. Le recueil des données était contrôlé par une interface programmée par ordinateur.

2.2.3. Chirurgie

Les rats ont été anesthésiés avec un mélange de kétamine (Imalgène 1000 ®, 100mg/kg i.m.) et de médétomidine (Domitor ®, 30mg/kg i.m.).

Lésion 6-OHDA

Des injecteurs bilatéraux de 0,3mm de diamètre en acier inoxydable ont été positionnés grâce à un appareil stéréotaxique au niveau du striatum dorsal. Les rats ont reçu une injection bilatérale de 6-hydroxydopamine (4µg/µl de 6-OHDA ; groupe NST) ou de véhicule (acide ascorbique dilué dans une solution saline (0,1mg/ml) ; groupe contrôle). Les coordonnées d'implantation étaient (en mm, avec barre de gueule fixée à -3,3mm) : de +0,24 en anteropostériorité, de $\pm 3,5$ en latéralité par rapport au bregma ; et de -5,5 en dorsoventralité par rapport à la surface du crâne (Paxinos et Watson, 2007). Les rats ont reçu 3µl par côté durant 3min diffusés à l'aide de seringues Hamilton de 10µl fixées sur une micropompe et connectées par un tube Tygon relié à l'injecteur. L'injecteur restait ensuite en place pendant 6min pour permettre la diffusion de la 6-OHDA dans le striatum dorsal.

L'administration de la 6-OHDA directement dans le striatum dorsal constitue un modèle de la maladie de Parkinson. Dans ce modèle, la dégénérescence est rétrograde car la destruction s'opère sur les fibres dopaminergiques qui se propagent vers les structures afférentes du striatum (i.e. SNc). La toxine est captée par les transporteurs des catécholamines situés sur les terminaisons dopaminergiques nigro-striées provoquant leur dégénérescence (Blum *et al.*, 2001).

Implantation des électrodes de stimulation

Après retrait des injecteurs, les trous percés dans le crâne ont été colmatés en surface grâce à de la cire pour os. Ensuite, les électrodes de stimulation ont été positionnées par stéréotaxie au niveau du NST. Les coordonnées du NST étaient (en mm, avec barre de gueule fixée à -3,3mm) : de -3.8 en anteropostériorité, de ± 2.4 en latéralité, par rapport au bregma ; et de -8.35 en dorsoventralité par rapport au crâne (Paxinos et Watson, 2007). Quatre vis ont également été positionnées dans le crâne (deux à l'avant du crâne et deux à l'arrière) afin de servir de point d'ancrage au ciment dentaire. La surface du crâne a été cautérisée avec un fer à souder à usage médical afin de permettre une meilleure adhérence du ciment au crâne. Les électrodes ont

ensuite été descendues dans le NST puis cimentées sur le crâne. La peau du scalp a ensuite été refermée avec des agrafes.

2.2.4. Procédures expérimentales

2.2.4.1. Paramètres de stimulation

La stimulation était réalisée à une fréquence de 130 Hz et une largeur d'impulsion de 60 μ s/choc (Darbaky *et al.*, 2003). La stimulation était bipolaire et le courant à signal carré. L'intensité de la stimulation était adaptée à chaque animal, choisie pour être juste sous le seuil de déclenchement des dyskinésies controlatérales. Elle était maintenue tout le long de l'expérience. Les intensités de stimulation variaient ainsi entre 50 et 150 μ A suivant les animaux. Tous les animaux ont été implantés. La moitié des animaux était stimulée (« on ») et l'autre moitié n'était pas stimulée (« off »). La stimulation durait tout le temps que l'animal passait dans les dispositifs expérimentaux.

2.2.4.2. Protocoles expérimentaux

Préférence de place conditionnée

Les rats (n=64) ont été placés tout d'abord dans le test sans les parois du compartiment intermédiaire, afin de mesurer la durée des explorations de chaque compartiment. La différence entre les durées des visites de ces compartiments détermine la préférence initiale de chaque rat pour un des compartiments. Afin de ne pas additionner cette préférence et la préférence ou l'aversion de la récompense testée, les rats ont reçu, par la suite, la récompense dans le compartiment le moins visité. Le protocole se poursuivait par 8 jours de conditionnement au cours desquels les rats étaient placés de manière alternée dans l'un ou l'autre des compartiments et ont reçu la récompense (soit une injection de cocaïne (10 mg/kg, en i.p.), soit des pellets de sucrose) dans le compartiment associé selon les principes cités ci-dessus. Au terme de ce conditionnement, les rats ont été réexposés à la plateforme entière du test afin de mesurer les durées des visites des deux compartiments.

Ratio progressif

Les rats (n=36) étaient entraînés à appuyer sur le levier actif pour obtenir du sucrose en renforcement continu (ratio fixe 1 : FR1). Chaque appui sur le levier actif entraînait le déclenchement du stimulus lumineux et la distribution dans la mangeoire d'une pellet de sucrose. Les appuis sur le levier inactif n'avaient pas de conséquence programmée mais étaient comptabilisés en tant qu'erreurs d'appui. Les sessions quotidiennes s'achevaient soit lorsque les rats obtenaient 100 pellets, soit lorsque 30min de test s'étaient écoulées.

Après la stabilisation de leur performance (lorsque le nombre de pellets obtenues était homogène sur 5 sessions consécutives), les rats étaient testés en ratio progressif (PR). Dans cette tâche, des paliers de 5 augmentaient arithmétiquement le nombre d'appuis requis pour obtenir la récompense. Chaque pallier (ou ratio) était répété 3 fois (i.e. 1, 1, 1, 5, 5, 5, 10, 10, 10, ...). L'appui sur le levier qui complétait chaque ratio entraînait l'apparition du stimulus lumineux et la distribution d'une pellet de sucrose dans la mangeoire. Les appuis supplémentaires sur le levier (avant que le museau du rat n'ait été détecté dans la mangeoire, comptés comme des persévérations) n'avaient pas de conséquence. La latence entre l'obtention de la récompense et l'appui sur le levier suivant et les intervalles de temps entre chaque distribution de pellets ont également été observés.

Dans les tâches proposées, les études de PPC sur la nourriture et la cocaïne ne dépassent pas le délai des effets de la lésion visibles de la lésion dopaminergique, à savoir 8 semaines (Yuan *et al.*, 2005). Ce délai est respecté également dans l'étude des PR pour la nourriture car les rats étaient testés après réalisation des tests de préférence de place conditionnée (CPP) pour la nourriture d'une durée de 12 jours (débutant 15 jours après la chirurgie) et la durée des tests de ratio fixe (FR) de 6 jours minimum (jusqu'à atteinte d'un schéma de performances homogènes) était suivi d'un test de 10 jours de ratio progressif (PR).

2.2.5. Analyses histologiques

Crésyl violet

A la fin de l'expérience, les rats ont été décapités. Leur cerveau ont été prélevés et congelés à -80°C dans de la glace carbonique pour ensuite être coupés au cryostat. Des sections frontales de

40- μ m d'épaisseur incluant le NST rostro-caudal ont été colorées au crésyl violet pour évaluer la localisation et l'étendue de la lésion.

Marquage autoradiographique au mazindol tritié

Des sections frontales de 15 μ m de largeur prises sur le striatum dorsal et la substance noire pars compacta ont été marquées par autoradiographie au mazindol tritié afin d'évaluer la présence de dopamine dans ces structures. Le marquage a été réalisé au Pôle 3C par le Dr. Christianne Mourre. La vérification de l'étendue de la lésion sur les films a été faite à l'œil nu, sans comptage.

2.2.6. Analyses des résultats et statistiques

Chaque variable dépendante a été soumise à un test ANOVA pour déterminer l'effet des groupes dans les tests de préférence de place et de ratio progressif. Lorsque cet effet se révélait significatif, un test t *a posteriori* était réalisé pour distinguer les performances de chaque groupe. De plus, le test du signe a été utilisé pour attester la préférence (score positif) ou l'aversion (score négatif) des animaux pour les récompenses étudiées dans le test de préférence de place.

2.3. Résultats

2.3.1. Histologie

Seuls les rats ayant complété les tests et présentant un emplacement correct des électrodes de stimulation au niveau du NST bilatéral et une lésion dopaminergique bilatérale du striatum dorsal ont été inclus dans l'analyse des données.

2.3.2. Résultats comportementaux

a. Préférence de place conditionnée pour la cocaïne

Test standard

L'activation de la SHF du NST (« ON ») a réduit la préférence à la fois chez les rats du groupe « contrôle » ($p < 0,05$) et chez les rats ayant une lésion dopaminergique (groupe « 6-OHDA ») (ANOVA effet des groupes : $F(3, 25) = 4,583$; $p < 0,05$) ; post-hoc $p < 0,01$ et $p < 0,05$, pour les comparaisons en tests t non appariés de ces groupes aux groupes « contrôle off » et « 6-OHDA off », respectivement). La comparaison respective des groupes « 6-OHDA off » et « 6-OHDA on » aux groupes « contrôle off » ($p > 0,05$) et « contrôle on » ($p > 0,05$) indique que la lésion dopaminergique du striatum dorsal n'a pas modifié la préférence de place pour la cocaïne (**fig. 2.3**).

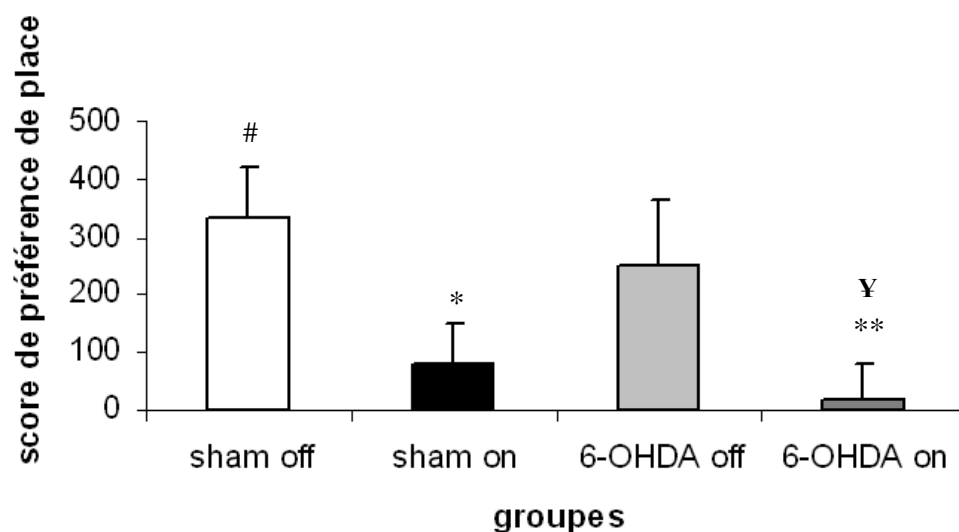


Figure 2.3. Effet des groupes sur le score de préférence de place pour la cocaïne. Le score de préférence (\pm SEM) représente le temps passé dans l'environnement associé à la cocaïne (10mg/kg i.p.) (barre blanche : groupe « contrôle off », $n=2$ (issus de cette expérience) +7 (issus de l'expérience de Rouaud, Lardeux et al., 2010) ; barre noire : groupe « contrôle on », $n=7$ (issus de l'expérience de Rouaud, Lardeux et al., 2010) ; barre gris clair : groupe « 6-OHDA off », $n=6$; barre gris foncé : groupe « 6-OHDA on », $n=7$). *, **: significativement différent du groupe contrôle off, $p < 0,01$ et $0,05$, respectivement. Y : $p < 0,05$: significativement différent du groupe 6-OHDA off, . # : $p < 0,05$, test du signe : significativement différent de zéro.

Seul le groupe « contrôle off » a préféré l'environnement associé à la cocaïne (test du signe univariés : $p < 0,05$).

La lésion du système dopaminergique nigro-strié n'empêche donc pas les effets de la SHF du NST de s'exprimer sur la PPC pour la cocaïne.

Test avec accès préalable à la cocaïne

Lorsque la récompense était indiquée 10 minutes avant le début du test, les modifications induites par la SHF du NST et la lésion dopaminergique du striatum dorsal n'apparaissaient plus (ANOVA effet des groupes : $F(3, 25) = 1,304$; n. s.).

Néanmoins, la tendance à une diminution du score par la SHF du NST persistait chez les rats contrôles. En effet, les rats « contrôle on » ne présentaient pas de préférence de place (test du signe univariés : $p > 0,05$), alors que les rats « contrôle off » préféraient l'environnement associé à la cocaïne (test du signe univariés : $p < 0,05$) (**fig. 2.4**). Les rats ayant une lésion dopaminergique du striatum dorsal ne montraient pas de préférence pour l'environnement associé à la cocaïne, que leur SHF soit activée ou non.

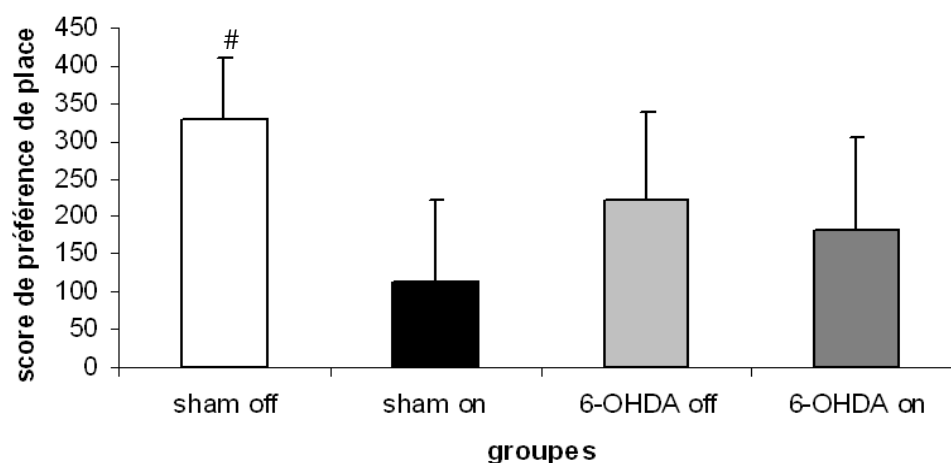


Figure 2.4. Effet des groupes sur le score de préférence de place pour la cocaïne, après indicage de la récompense (10mg/kg de cocaïne i.p.). Le score de préférence (\pm SEM) représente le temps passé dans l'environnement associé à la cocaïne (barre blanche : groupe « contrôle off », $n=2$ (issus de cette expérience) +7 (issus de l'expérience de Rouaud, Lardeux et al., 2010) ; barre noire : groupe « contrôle on », $n=7$ (issus de l'expérience de Rouaud, Lardeux et al., 2010) ; barre gris clair : groupe « 6-OHDA off », $n=6$; barre gris foncé : groupe « 6-OHDA on », $n=7$). # : $p < 0,05$, test du signe : significativement différent de zéro.

b. Préférence de place conditionnée pour le sucrose

Test standard

Aucun effet des groupes n'a été observé sur le score de préférence de place pour le sucrose (ANOVA effet des groupes : $F(3, 29)=2,431$; $p=0,0852$). La SHF du NST n'a induit une diminution du score de préférence que chez les rats contrôles (test t, « contrôle on » comparé à « contrôle off » : $t(1, 20)= -2,325$; $p<0,05$).

Les groupes « contrôle on » et « 6-OHDA off » ont montré une préférence pour l'environnement associé au sucrose (test du signe univariés : $p<0,01$ et $0,05$, respectivement pour chaque groupe), alors que les groupes « contrôle off » et « 6-OHDA on » n'ont montré ni préférence, ni aversion (**fig. 2.5**).

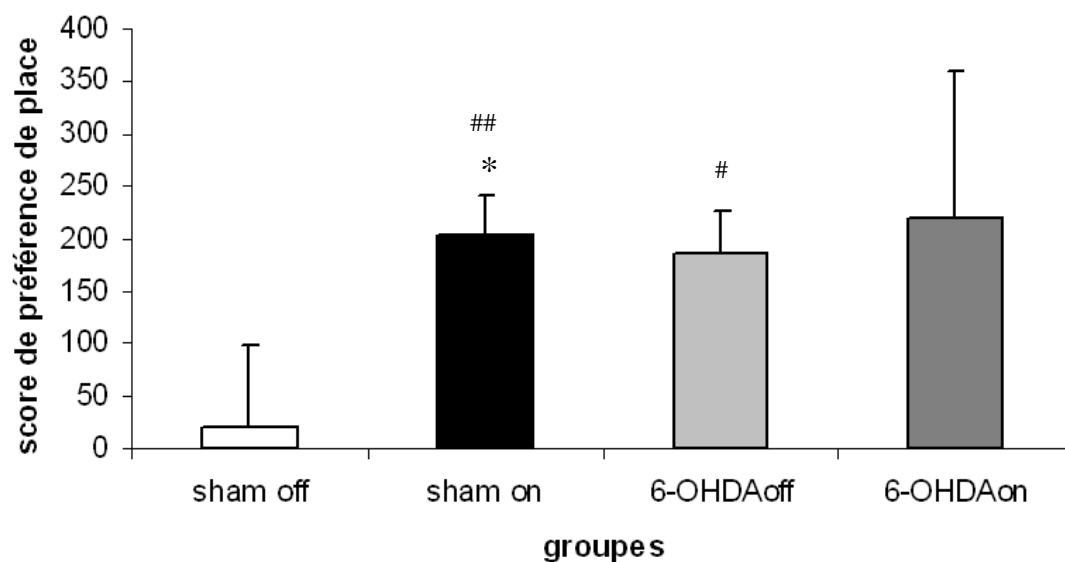


Figure 2.5. Score de préférence de place pour le sucrose illustré en moyenne pour chaque groupe (barre blanche : groupe « contrôle off », $n=11$; barre noire : groupe « contrôle on », $n=12$; barre gris clair : groupe « 6-OHDA off », $n=9$; barre gris foncé : groupe « 6-OHDA on », $n=4$). Le score de préférence (\pm SEM) représente le temps passé dans l'environnement associé au sucrose. * : significativement différent du groupe contrôle off, $p<0,05$. #, ## : $p<0,05$ et $0,01$, respectivement, test du signe : significativement différent de zéro.

Test avec accès préalable au sucrose

Lorsque les animaux ont pu consommer des pellets de sucrose 30 minutes avant le début du test, aucun effet des groupes n'a été observé (ANOVA effet des groupes : $F(3, 29)=1,143$; $p>0,05$).

Egalement, le groupe « contrôle on » continuait de présenter une préférence pour l'environnement associé au sucrose en condition d'indication de la récompense (test du signe $p<0,05$). La préférence observée chez le groupe « 6-OHDA off » en condition standard, ne s'observe plus. Les groupes « contrôle off » et « 6-OHDA on » ne présentaient toujours ni aversion, ni préférence pour l'environnement associé au sucrose dans cette condition (**fig. 2.6**).

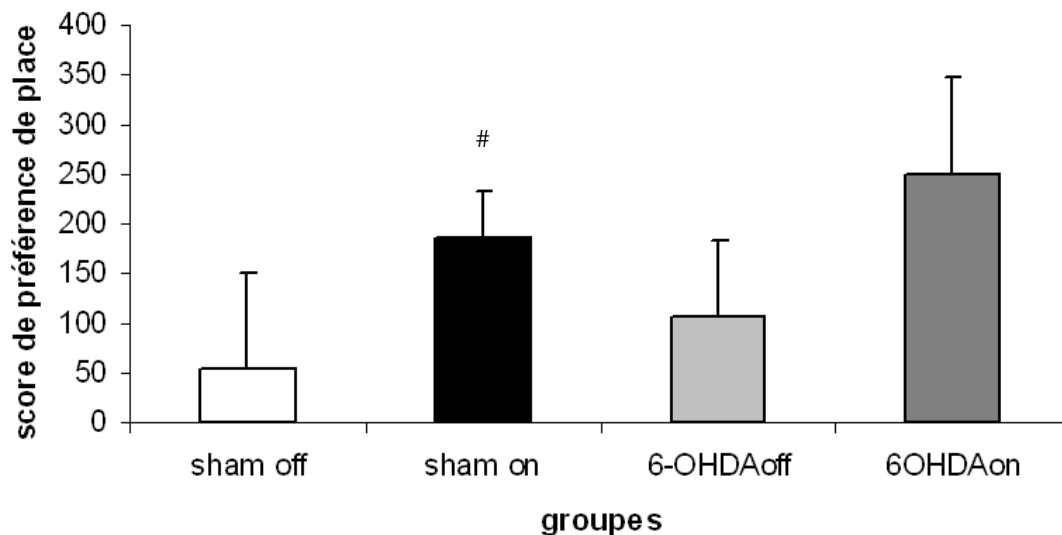


Figure 2.6. Score de préférence de place pour le sucrose, après indication de la récompense, illustré en moyenne pour chaque groupe (barre blanche : groupe « contrôle off », $n=11$; barre noire : groupe « contrôle on », $n=12$; barre gris clair : groupe « 6-OHDA off », $n=9$; barre gris foncé : groupe « 6-OHDA on », $n=4$). Le score de préférence (\pm SEM) représente le temps passé dans l'environnement associé au sucrose. # : $p<0,05$, test du signe : significativement différent de zéro.

c. Ratio fixe

Test de la consommation de sucrose en ratio fixe

Un effet des groupes est apparu sur le nombre de pellets de sucrose obtenues en moyenne au cours des 5 sessions de ratio fixe qui précédaient le ratio progressif (ANOVA, effet des groupes : $F(3, 36)=3,682$; $p<0,05$) (**fig. 2.7**), ainsi que sur le nombre de persévérations effectuées (ANOVA, effet des groupes : $F(3, 36)=3,956$; $p<0,05$) (**fig. 2.8**). L'analyse *a posteriori* n'a pas permis d'observer de différence entre le nombre de pellets obtenues en moyenne par le groupe « contrôle on » et le groupe « contrôle off » ($p>0,05$). Le groupe « 6-OHDA off » a obtenu en moyenne plus de pellets de sucrose que le groupe « contrôle off » ($p<0,01$). Également, le groupe « 6-OHDA off » a obtenu en moyenne plus de pellets que le groupe « contrôle on » ($p<0,05$). Les performances du groupe « 6-OHDA on » ne se distinguaient pas de celles du groupe « 6-OHDA off » ($p>0,05$), ni de celles des groupes « contrôle off » ($p>0,05$) et « contrôle on » ($p>0,05$).

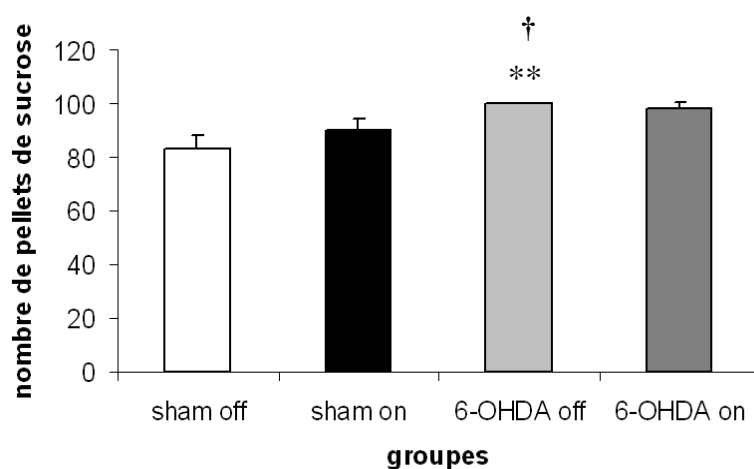


Figure 2.7. Nombre de pellets de sucrose obtenues en moyenne par groupe au cours des 5 sessions de ratio fixe précédant le test de ratio progressif (barre blanche : groupe « contrôle off », $n=11$; barre noire : groupe « contrôle on », $n=16$; barre gris clair : groupe « 6-OHDA off », $n=10$; barre gris foncé : groupe « 6-OHDA on », $n=3$). **: $p<0,01$, comparaison au groupe « contrôle off ». † : $p<0,05$, comparaison au groupe « contrôle on ».

Également, l'analyse *a posteriori* n'a pas permis d'observer de différence sur le nombre de persévérations effectuées par les groupes « contrôle on » et « contrôle off » ($p>0,05$). De

plus, le groupe « 6-OHDA off » a effectué un nombre équivalent de persévérations comparé aux groupes « contrôle off » ($p>0,05$) et « contrôle on » ($p>0,05$). Le groupe « 6-OHDA on » a effectué, quant à lui, plus de persévérations que les groupes « contrôle off » ($p<0,001$) et « contrôle on » ($p<0,05$), sans se distinguer statistiquement du groupe « 6-OHDA off » ($p>0,05$).

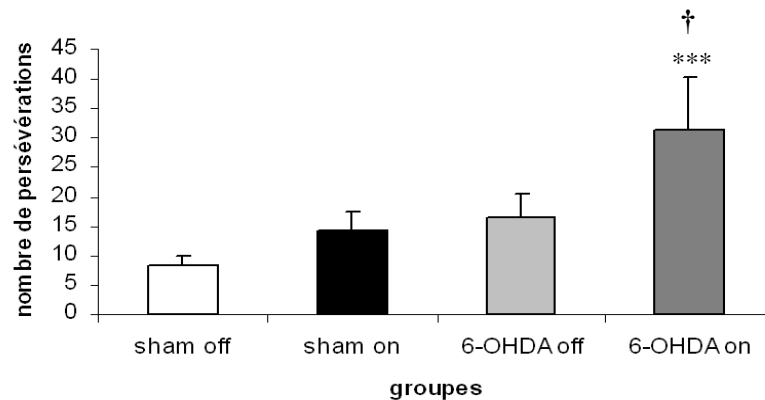


Figure 2.8. Nombre moyen de persévérations par groupe au cours des 5 sessions de ratio fixe précédant le test de ratio progressif (barre blanche : groupe « contrôle off », $n=11$; barre noire : groupe « contrôle on », $n=16$; barre gris clair : groupe « 6-OHDA off », $n=10$; barre gris foncé : groupe « 6-OHDA on », $n=3$). *** : $p<0,01$, comparaison au groupe « contrôle off ». † : $p<0,05$, comparaison au groupe « contrôle on ».

d. Ratio progressif

Test de la motivation incitative pour le sucrose en ratio progressif

Il n'y avait pas d'effet des groupes, ni sur le nombre de pellets de sucrose obtenues en moyenne au cours des 10 sessions de ratio progressif (ANOVA, effet des groupes : $F(3, 36)=1,943$; $p>0,05$), ni sur le dernier ratio atteint en moyenne (i.e. point de rupture) (ANOVA, effet des groupes : $F(3, 36)=1,948$; $p>0,05$) (**fig. 2.9**) ni sur le nombre d'accès à la mangeoire (ANOVA, effet des groupes : $F(3, 36)=1,339$; $p>0,05$) (**fig. 2.10**), ni sur les temps de réponse moyens (ANOVA, effet des groupes : $F(3, 36)=2,529$; $p>0,05$) (**fig. 2.11**).

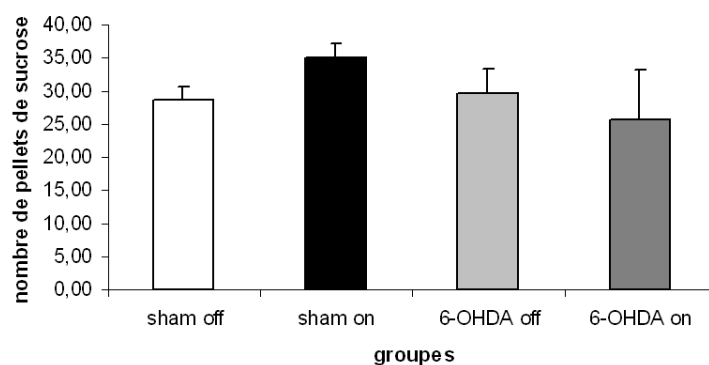


Figure 2.9. Nombre de pellets de sucrose obtenues en moyenne par groupe au cours des 10 sessions de ratio progressif (barre blanche : groupe « contrôle off », n=11 ; barre noire : groupe « contrôle on », n=16 ; barre gris clair : groupe « 6-OHDA off », n=10 ; barre gris foncé : groupe « 6-OHDA on », n=3).

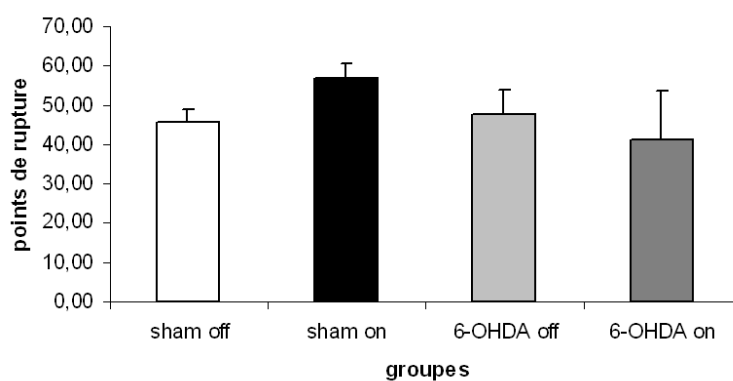


Figure 2.10. Dernier ratio (i.e. point de rupture) atteint en moyenne par groupe au cours des 10 sessions de ratio progressif (barre blanche : groupe « contrôle off », n=11 ; barre noire : groupe « contrôle on », n=16 ; barre gris clair : groupe « 6-OHDA off », n=10 ; barre gris foncé : groupe « 6-OHDA on », n=3).

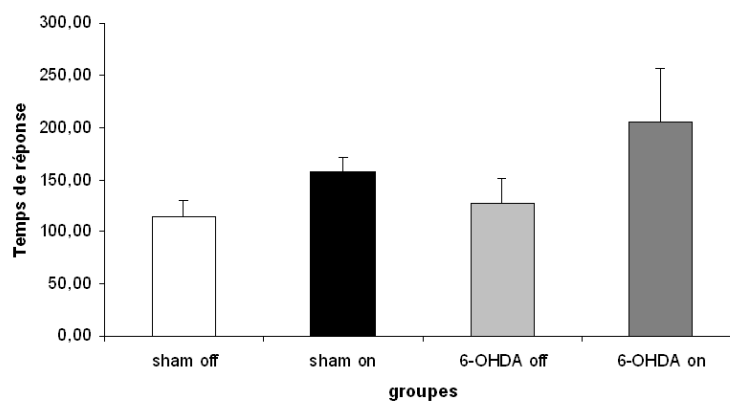


Figure 2.11. Temps de réponse moyen par groupe au cours des 10 sessions de ratio progressif (barre blanche : groupe « contrôle off », n=11 ; barre noire : groupe « contrôle on », n=16 ; barre gris clair : groupe « 6-OHDA off », n=10 ; barre gris foncé : groupe « 6-OHDA on », n=3).

Toutefois, un effet des groupes a été observé sur le nombre de persévérations (ANOVA, effet des groupes : $F(3, 36)=3,751$; $p<0,05$) (**fig. 2.12**), le nombre d'erreurs (ANOVA, effet des groupes : $F(3, 36)=4,230$; $p<0,05$) (**fig. 2.13**) et la durée moyenne des sessions (ANOVA, effet des groupes : $F(3, 38)=5,165$; $p<0,01$) (**fig. 2.14**).

L'analyse *a posteriori* n'a pas permis d'observer de différence entre le nombre de persévérations effectuées par le groupe « contrôle on » et le nombre de persévérations effectuées par le groupe « contrôle off » ($p>0,05$). Le groupe « 6-OHDA off » a effectué moins de persévérations que le groupe « contrôle off » ($p=0,0521$). Egalement, le groupe « 6-OHDA off » a effectué, en moyenne, moins de persévérations que le groupe « contrôle on » ($p<0,01$). Le groupe « 6-OHDA on » a également effectué moins de persévérations que le groupe « contrôle on » ($p<0,05$) sans se distinguer du groupe « contrôle off » ($p>0,05$), ni du groupe « 6-OHDA off » ($p>0,05$).

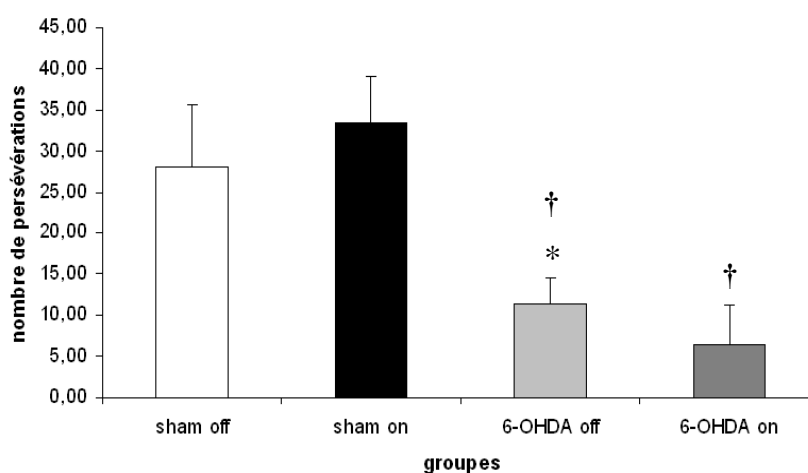


Figure 2.12. Nombre de persévérations moyen par groupe au cours des 10 sessions de ratio progressif (barre blanche : groupe « contrôle off », $n=11$; barre noire : groupe « contrôle on », $n=16$; barre gris clair : groupe « 6-OHDA off », $n=10$; barre gris foncé : groupe « 6-OHDA on », $n=3$). * : $p<0,05$, test t comparaison au groupe « contrôle off ». † : $p<0,05$, test t comparaison au groupe « contrôle on ».

L'analyse *a posteriori* n'a pas permis d'observer de différence entre le nombre d'erreurs (i.e. appuis sur le levier inactif) effectuées par le groupe « contrôle on » et le nombre d'erreurs effectuées par le groupe « contrôle off » ($p>0,05$). Le groupe « 6-OHDA off » a effectué plus d'erreurs que le groupe « contrôle off » ($p<0,05$). De plus, le groupe « 6-OHDA off » a effectué plus d'erreurs que le groupe « contrôle on » ($p<0,01$). Le groupe « 6-OHDA on » a, quant à lui,

effectué moins d'erreur d'appui que le groupe «6-OHDA off » ($p<0,05$) et a également effectué moins d'erreurs que les groupes « contrôle off » ($p<0,05$) et « contrôle on » ($p<0,05$).

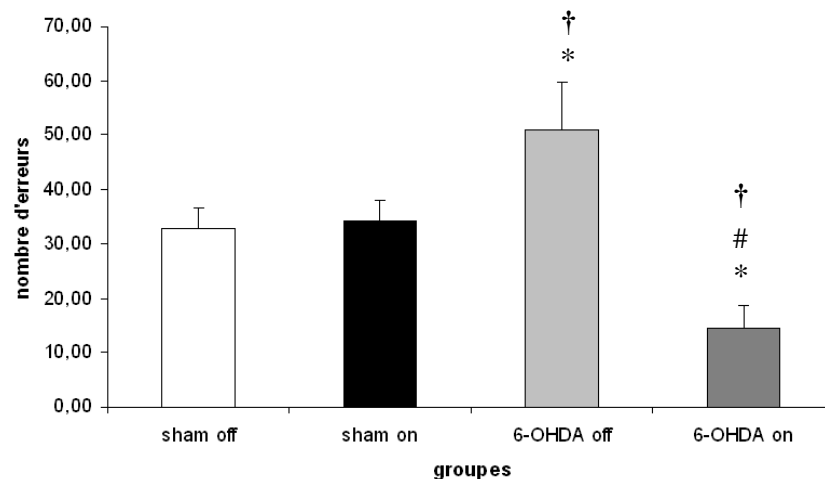


Figure 2.13. Nombre d'erreurs d'appui effectué en moyenne par groupe au cours des 10 sessions de ratio progressif (barre blanche : groupe « contrôle off », $n=11$; barre noire : groupe « contrôle on », $n=16$; barre gris clair : groupe « 6-OHDA off », $n=10$; barre gris foncé : groupe « 6-OHDA on », $n=3$). * : $p<0,05$, test t comparaison au groupe « contrôle off ». # : $p<0,05$, test t comparaison au groupe « 6-OHDA off ». † : $p<0,05$, test t comparaison au groupe « contrôle on ».

Également, l'analyse *a posteriori* a permis de montrer que la durée des sessions de ratio progressif était plus longue chez les rats du groupe « contrôle on » que chez les rats du groupe « contrôle off » ($p<0,01$). De même, les sessions sont plus longues pour le groupe « 6-OHDA off » que pour le groupe « contrôle off » ($p>0,01$). Aucune différence statistique n'a été établie sur les durées des sessions, ni entre les groupes « contrôle off » et « 6-OHDA on » ($p>0,05$), ni entre les groupes « contrôle on » et « 6-OHDA on » ($p>0,05$), ni entre les groupes « 6-OHDA on » et « 6-OHDA off » ($p>0,05$).

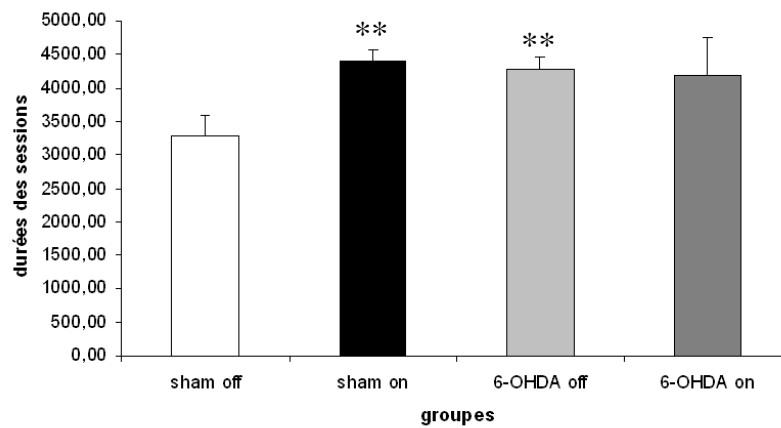


Figure 2.14. Durée moyenne des sessions en fonction du groupe, mesurée au cours des 10 sessions de ratio progressif (barre blanche : groupe « contrôle off », n=11 ; barre noire : groupe « contrôle on », n=16 ; barre gris clair : groupe « 6-OHDA off », n=10 ; barre gris foncé : groupe « 6-ODA on », n=3). **: $p < 0,01$, test t comparaison au groupe « contrôle off ».

2.4. Discussion

Tests de préférence de place

Tests standards

Dans notre étude, nous avons observé que la lésion du striatum dorsal augmente la préférence de place pour un environnement associé à du sucre (**fig. 2.5**). Ces résultats indiquent que le striatum dorsal jouerait un rôle dans la motivation incitative liée aux indices perceptifs associés à la prise de sucre. Puisque sa lésion augmente la motivation à se placer dans un environnement associé à des pellets de sucrose, le striatum dorsal pourrait participer à l'amoindrissement de l'impact des stimuli contextuels. Ces résultats sont en accord avec de récentes études qui montrent que la lésion de la partie dorsolatérale du striatum dorsal accélère l'apprentissage et freine l'extinction dans un test de labyrinthe radial (Moussa *et al.*, 2012). Le rôle spécifique du striatum dorsal dans la formation d'habitudes a également été reconnu chez l'humain (Tricomi *et al.*, 2009) et chez le rat (Hernandez *et al.*, 2006). Le striatum dorsal serait impliqué dans le passage de l'apprentissage d'un comportement (association SI-SC) à l'habitude qui représente le renforcement du comportement (association SC-résultat) (pour revue, voir Balleine *et al.*, 2007). En réduisant l'habitude, la lésion du striatum dorsal peut provoquer une amélioration de

l'apprentissage en termes de rapidité d'acquisition, du fait que l'habitude requiert l'intégrité des processus de renforcement SI-CS, mais également la résistance au phénomène d'extinction. Ainsi, lorsque le résultat de l'association n'est pas obtenu ou lorsque les contraintes négatives sont perçues, l'habitude diminue l'extinction du comportement motivé (Moussa *et al.*, 2011). D'un point de vue neuro-anatomique, cette hypothèse est également soutenue par l'existence d'une boucle de rétrocontrôle impliquant le circuit dopaminergique qui permettrait une activation sérielle des éléments du striatum (Haber *et al.*, 2000 ; Joel et Weiner, 2000 ; Ikeda *et al.*, 2013). L'innervation dopaminergique de la partie ventrale du striatum, constituée notamment du noyau accumbens (NAcc), joue un rôle dans l'association d'indices perceptifs à l'obtention de récompenses (Phillips *et al.*, 1993 ; Schultz, 1994 ; Bassareo et Di Chiara, 1997 ; Schultz *et al.*, 1997 ; Schultz, 2002 ; Merali *et al.*, 2004 ; Roitman *et al.*, 2004). Ainsi, le striatum dorsal pourrait jouer un rôle à la fois dans la formation d'habitudes et dans la diminution de l'impact des informations sensorimotrices au niveau du NAcc (Ikeda *et al.*, 2013). Dans notre étude, nous soutenons le rôle des afférences dopaminergiques du striatum dorsal dans les processus d'acquisition et de maintien des apprentissages des comportements dirigés par des buts.

De plus, nos expériences ont permis d'observer que la lésion du striatum dorsal ne modifiait pas la préférence pour un environnement associé à de la cocaïne (**fig. 2.3**). La non implication de l'innervation dopaminergique du striatum dorsal dans l'association des indices contextuels à la prise de cocaïne suggère que la motivation incitative induite par les indices perceptifs n'impliquerait pas l'innervation dopaminergique du striatum dorsal lorsque la récompense est de la cocaïne, alors que, comme nous l'avons vu, cette innervation est impliquée dans la motivation pour le sucre. La prise de cocaïne pourrait donc entraîner une réduction de l'impact des indices sur le comportement motivés, assurée, pour d'autres types de récompense, par le striatum dorsal. Cette hypothèse est en accord, les études en imagerie cérébrale qui montrent que les personnes dépendantes présentent des perturbations spécifiques du fonctionnement du striatum dorsal sous-tendues par une diminution du nombre et de la fonction des récepteurs dopaminergique de type 2 (Volkow *et al.*, 2006).

Ainsi, notre étude suggère que la dépendance à la cocaïne pourrait ne reposerait pas sur une habitude comportementale. La motivation pour la drogue pourrait néanmoins avoir été guidée par l'impact des stimuli perceptifs, en constante augmentation, du fait du déséquilibre persistant entre l'activité des régions ventrale et dorsale du striatum. Ce déséquilibre pourrait être à l'origine de l'état anxieux chronique des personnes dépendantes à la cocaïne qui s'amoindrit lors des compulsions de recherche de la drogue et de sa consommation (Koob et LeMoal, 1997, 2001 ; Koob et Kreek, 2007).

D'autre part, notre étude a montré que les effets de la SHF du NST sur la motivation pour le sucre n'apparaissaient pas chez les rats « 6-OHDA » alors que la SHF du NST a augmenté la préférence chez les rats contrôles (**fig. 2.5**). Néanmoins, les rats « 6-OHDA » présentaient une préférence de place plus élevée que les rats contrôles. Ainsi, la lésion 6-OHDA ou la SHF du NST pourraient produire un effet plafond sur l'augmentation de la motivation pour le sucrose et les effets de la lésion dopaminergique du striatum dorsal ne s'additionneraient pas à ceux de la SHF.

Il est également à noter que l'écart-type moyen de la distribution des scores de préférence de place est beaucoup plus important chez les rats 6-OHDA stimulés que chez les rats des autres groupes. Cet effet pourrait indiquer que l'association d'une SHF du NST à la lésion 6-OHDA du striatum produit différents types de modifications de la motivation pour le sucrose. Cette variabilité pourrait reproduire la variabilité observée dans le domaine clinique sur la survenue d'effets secondaires de la SHF du NST sur les aspects motivationnels alimentaires du comportement des patients atteints de la maladie de Parkinson (Temel *et al.*, 2006 ; Serranova *et al.*, 2013).

Nous avons également observé que la SHF du NST réduit le score de préférence de place pour la cocaïne quel que soit le groupe (contrôle vs. « 6-OHDA ») (**fig. 2.3**). Ce résultat indique que les effets de la SHF du NST sur la diminution de la motivation pour la cocaïne ne dépendent pas de l'intégrité de l'innervation dopaminergique du striatum dorsal.

Tests avec rappel préalable de la récompense

Pour s'assurer que les effets sur la préférence de l'environnement associé à la récompense ne dépendent pas de l'état qu'induisait la récompense chez l'animal lors du conditionnement, un second test a été réalisé avant lequel les rats ont eu un accès à la récompense (10mg/kg i.p. de cocaïne 10 min avant le test ou 4-5g de pellets de sucrose 30min avant le test) dans une boîte d'animalerie sans sciure.

L'indilage du sucrose préalable au test de la récompense ne permettait plus d'observer de préférence pour l'environnement associé au sucrose chez les rats rendus parkinsoniens alors que cet indilage n'a pas affecté la préférence des rats contrôles stimulés (**fig. 2.6**). Ainsi, chez les rats ayant une lésion dopaminergique du striatum dorsal, l'association entre le comportement et la récompense pourrait ne pas avoir été acquise. Le nouvel environnement (boîte sans sciure) pourrait avoir été plus facilement associé à la récompense, ce qui expliquerait pourquoi la préférence diminue chez ces rats.

D'autre part, les performances des rats parkinsoniens stimulés sont similaires dans le test standard et dans le test avec indiçage préalable de la récompense (**fig. 2.5, 2.6**), ce qui suggère que la SHF du NST pourrait améliorer les déficits induits par la lésion du striatum dorsal sur la formation d'habitudes.

L'indiçage de la cocaïne réduit les effets de la SHF du NST sur la diminution de la préférence de place pour la cocaïne (**fig. 2.3, 2.4**). Toutefois, les rats stimulés n'avaient toujours pas de préférence pour l'environnement associé à la cocaïne et les rats contrôles gardaient leur préférence pour cet environnement. Chez les rats « 6-OHDA off », l'indiçage de la récompense ne modifiait pas la performance des rats. Par contre, chez les rats « 6-OHDA on », l'indiçage a entraîné une perte de l'effet de la stimulation sur la diminution de la préférence de place pour la cocaïne. Ce résultat suggère que la diminution de la préférence de place pour la cocaïne chez les rats stimulés qui présentent une lésion dopaminergique du striatum dorsal dépend de l'état de l'animal. Ainsi, lorsque la drogue est absente, la SHF du NST diminuerait la motivation incitative pour la cocaïne. Mais, lorsque l'effet de la drogue a été perçu, la diminution de la motivation pour la cocaïne induite par la SHF de NST ne serait plus observable chez les rats qui présentent une lésion dopaminergique du striatum dorsal et s'atténuerait chez les rats contrôles.

Test de ratio fixe et progressif

Dans le test de ratio progressif pour le sucre, il n'y avait pas d'effet des groupes sur le nombre de pellets de sucrose obtenues, ni sur le dernier ratio atteint, ni sur les temps moyen de réponses obtenus en moyenne au cours des 10 sessions de ratio progressif (**fig. 2.9, 2.10, 2.11**). Néanmoins, nous avons observé que les rats qui avaient une lésion dopaminergique du striatum dorsal faisaient plus d'erreurs et moins de persévération que les rats contrôles (**fig. 2.12, 2.13**). Ce résultat suggère que les rats « parkinsoniens » changent de stratégie lorsque les contraintes d'obtention de la récompense progressent, tandis que les rats contrôles favorisent une stratégie de persévération du comportement renforcé.

L'application d'une SHF du NST aux rats 6-OHDA diminuait cet effet de la lésion dopaminergique du striatum dorsal sur l'augmentation des erreurs (**fig. 2.13**). De plus, les rats parkinsoniens stimulés effectuaient moins d'erreurs que les rats contrôles, qu'ils soient stimulés ou non. Ces résultats suggèrent que la SHF du NST permettrait de diminuer l'utilisation des stratégies alternatives chez les rats parkinsoniens. De plus, les rats « 6-OHDA on » effectuaient moins d'erreurs que les rats des groupes contrôles. Ce résultat suggère que la SHF du NST pourrait compenser les erreurs dues à la lésion dopaminergique du striatum dorsal.

Cette hypothèse est en accord avec les études électrophysiologiques qui montrent que les décharges des neurones du NST sont corrélées dans le temps aux erreurs d'anticipation chez le rat (Lardeux *et al.*, 2009). Ces erreurs pourraient être induites par un changement attentionnel et/ou de stratégie. Ainsi, le NST aurait pour rôle de permettre, par son activation normale, l'élaboration d'une stratégie alternative. Et, comme le suggère Lardeux *et al.* (2009), les neurones du NST déchargeraient lorsque les rats s'aperçoivent de l'erreur (i.e. « Oops neuron »). Également, les études comportementales montrent que la lésion du NST augmente l'inhibition d'une stratégie de choix d'une grosse récompense reçue avec un délai au dépend du choix d'une petite récompense immédiate (Winstanley *et al.*, 2005), ce qui suggère que le NST pourrait être nécessaire à l'extinction d'un comportement dévalué. Cette fonction pourrait être sous-tendue par les connexions en parties réciproques que le NST partage avec le cortex préfrontal pour constituer la voie hyperdirecte de traitement au niveau des ganglions de la base (Monakow *et al.*, 1978 ; Nambu *et al.*, 1996). De plus, la cohérence entre les activités du cortex préfrontal et l'activité du NST qui s'observe sur des rythmes bêta (Litvak *et al.*, 2011) pourrait dépendre de l'effet de la dopamine. En effet, l'activation qui s'opère sur une bande bêta de rythme oscillatoire persiste mais son amplitude diminue avec l'administration de L-DOPA chez les patients parkinsoniens (Eusebio *et al.*, 2009). Néanmoins, le fait que chez des rats parkinsoniens l'administration d'antagonistes des récepteurs D1/D2 n'augmente pas la génération de rythme bêta au niveau du complexe NST-cortex, suggère que l'absence de dopamine n'est pas la cause de la genèse de ces rythmes (Mallet *et al.*, 2008). De plus, la suractivation sur le mode bêta de cette voie pourrait empêcher le contrôle inhibiteur des stratégies comportementales en augmentant l'impact des commandes parasites. En effet, la suractivation pathologique du NST serait impliquée dans les « startle responses » (réponses en réaction à des stimuli alertant pouvant engendrer du « freezing » ou des chutes chez les patients atteints de la maladie de Parkinson) puisque la SHF du NST permet de réduire ces réponses (Pottër *et al.*, 2008). La SHF du NST permet également une amélioration des déficits d'entrées sensorielles chez le rat rendu « parkinsonien » (Lindemann *et al.*, 2012). Dans le cadre de notre interprétation, la suractivation du NST pourrait traduire les suractivations de la partie ventrale du NAcc et du cortex préfrontal (CPF) qui seraient liées à la lésion des fibres nigro-striées du striatum dorsal. Les suractivations du striatum ventral et du CPF pourraient induire une élévation de l'impact des stimuli environnementaux sur la prise de décision et favoriser des réactions d'alertes qui bloquent le comportement en cours, processus auquel participerait le NST.

Puisque la SHF du NST compense les erreurs dues à la lésion dopaminergique du striatum dorsal et réduit les persévérations, la SHF du NST pourrait produire des rythmes qui ne

favorisent pas la cohérence entre les activations corticales et les activations du NST. La SHF du NST pourrait permettre de réduire l'émission des rythmes bêta. Toutefois, il n'y a pas de consensus concernant l'évidence d'une telle réduction (pour revue, voir Eusebio *et al.*, 2009) et les mécanismes d'action de la SHF au niveau des réseaux de neurones restent à déterminer exhaustivement (pour revue, voir Gubellini *et al.*, 2009).

La SHF du NST, qui mime l'effet d'une lésion au niveau comportemental, pourrait inhiber l'activité des neurones du NST (Beurrier *et al.*, 2001 ; Magarinos-Ascone *et al.*, 2002 ; Lee *et al.*, 2003 ; Tai *et al.*, 2003 ; Carlson *et al.*, 2010). Elle empêcherait ainsi la stimulation glutamatergique des cibles du NST se trouvant au niveau des ganglions de la base par le GPe, le GPi, la SNpr et le striatum. Ainsi, la stimulation pourrait rétablir l'équilibre d'activation des ganglions de la base, rompu dans la maladie de Parkinson (DeLong *et al.*, 1990). Une autre hypothèse, proposée par McIntyre et Grill (1999) remet au cause le découplage de l'activité aux niveaux des corps cellulaires et des axones lors de la stimulation (McIntyre et Grill, 1999). Une hyperpolarisation se produirait autour de la région dépolarisée, ce qui pourrait résulter en une hyperpolarisation des corps cellulaires couplée à une genèse de potentiels d'action dans l'axone. L'effet global de la DBS serait ainsi un silence des neurones de la structure cible et une augmentation de ses sorties synaptiques (Windels *et al.*, 2000, 2003 ; McIntyre *et al.*, 2004). De plus, au niveau local et au niveau des neurones afférents du noyau stimulé, les décharges de potentiels d'actions correspondent dans le temps aux pulsations de stimulation, ce qui démontre la capacité de la SHF à entraîner les neurones à la fréquence de stimulation par des activations directes de l'axone (Hashimoto *et al.*, 2003 ; Maurice *et al.*, 2003 ; Hammond *et al.*, 2008).

Références

1. Balleine B. W., Delgado M. R., & Hikosaka O., (2007). The role of the dorsal striatum in reward and decision-making. *The journal of Neuroscience*, **27**(31): 8161-8165.
2. Bardo M. T., & Bevins R. A., (2000). Conditioned place preference: what does it add to our preclinical understanding of drug reward? *Psychopharmacology (Berl.)*, **153**(1): 31-43.
3. Bassareo V., et Di Chiara G., (1997). Differential influence of associative and nonassociative learning mechanisms on the responsiveness of prefrontal and accumbal dopamine transmission to food stimuli in rats fed ad libitum. *J. Neurosci.*, **17**(2): 851-61.
4. Baunez C., Amalric M., & Robbins T. W., (2002). Enhanced food-related motivation after bilateral lesions of the subthalamic nucleus. *J. Neurosci.*, **22**(2): 562-8.
5. Baunez C., Dias C., Cador M., & Amalric M., (2005). The subthalamic nucleus exerts opposite control on cocaine and 'natural' rewards. *Nat. Neurosci.*, **8**(4): 484-9.

6. Baunez C., Nieoullon A., & Amalric M., (1995). In a rat model of parkinsonism, lesions of the subthalamic nucleus reverse increases of reaction time but induce a dramatic premature responding deficit. *J. Neurosci.*, **15**(10): 6531-41.
7. Beurrier C., Bioulac B., Audin J., & Hammond C., (2001). High-frequency stimulation produces a transient blockade of voltage-gated currents in subthalamic neurons. *J. Neurophysiol.*, **85**(4): 1351-6.
8. Blum D., Torch S., Lambeng N., Nissou M., Benabid A. L., Sadoul R., & Verna J. M. (2001). Molecular pathways involved in the neurotoxicity of 6-OHDA, dopamine and MPTP: contribution to the apoptotic theory in Parkinson's disease. *Prog. Neurobiol.*, **65**: 135-172.
9. Breyse N., Amalric M., & Salin P. (2003) Metabotropic glutamate 5 receptor blockade alleviates akinesia by normalizing activity of selective basal-ganglia structures in parkinsonian rats. *J. Neurosci.*, **23**: 8302-8309.
10. Breyse N., Baunez C., Spooren W., Gasparini F., & Amalric M., (2002). Chronic but not acute treatment with a metabotropic glutamate 5 receptor antagonist reverses the akinetic deficits in a rat model of parkinsonism. *J. Neurosci.*, **22**: 5669-5678.
11. Broggi G., Franzini A., Ferroli P., Servello D., D'Incerti L., Genitrini S., Soliveri P., Girotti F., & Caraceni T., (2001). Effect of bilateral subthalamic electrical stimulation in Parkinson's disease. *Surg. Neurol.*, **56**: 89-94; discussion 94-86.
12. Carlson J. D., Cleary D. R., Cetas J. S., Heinricher M. M., & Burchiel K. J., (2010). Deep brain stimulation does not silence neurons in subthalamic nucleus in Parkinson's patients. *J. Neurophysiol.*, **103**: 962-967.
13. Darbak Y., Forni C., Amalric M., & Baunez C., (2003). High frequency stimulation of the subthalamic nucleus has beneficial antiparkinsonian effects on motor functions in rats, but less efficiency in a choice reaction time task. *European J. of Neurosci.*, **18**: 951-956.
14. Doshi P., & Bhargava P., (2008). Hypersexuality following subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease. *Neurol. India.*, **56**: 474-476.
15. Eusebio A., Pogosyan A., Wang S., Averbek B., Doyle Gaynor L., Cantiniaux S., Witjas T., Limousin P., Azulay J.-P., & Brown P., (2009). Resonance in subthalamo-cortical circuits in Parkinson's disease. *Brain.*, **132**: 1-11.
16. Gubellini P., Salin P., Kerkerian-Le Goff L., & Baunez C., (2009). Deep brain stimulation in neurological disease and experimental models: from molecule to complex behavior. *Progress in Neurobiology*, **89**: 79-123.
17. Haber S. N., Fudge J. L., McFarland N. R., (2000). Striatonigrostriatal pathways in primates form an ascending spiral from the shell to the dorsolateral striatum. *J. Neurosci.*, **20**(6):2369-82.
18. Hammond C., Ammari R., Bioulac B., & Garcia L., (2008). Latest view on the mechanism of action of deep brain stimulation. *Mov. Disord.*, **23**: 2111-2121.
19. Hashimoto T., Elder C. M., Okun M. S., Patrick S. K., & Vitek J. L., (2003). Stimulation of the subthalamic nucleus changes the firing pattern of pallidal neurons. *J. Neurosci.* **23**(5): 1916-23.
20. Hernandez PJ, Schiltz CA, Kelley AE. (2006). Dynamic shifts in corticostriatal expression patterns of the immediate early genes Homer 1a and Zif268 during early and late phases of instrumental training. *Learn. Mem.*, **13**(5):599-608.
21. Hodos W., (1961). Progressive ratio as a measure of reward strength. *Science*, **134**: 943-4.

22. Ikeda H., Saigusa T., Kamei J., Koshikawa N., et Cools A. R., (2013). Spiraling dopaminergic circuitry from the ventral striatum to dorsal striatum is an effective feed-forward loop. *Neuroscience*, **24**:126-134. doi: 10.1016/j.neuroscience.2013.03.023.
23. Joel D., Weiner I., (2000). The connections of the dopaminergic system with the striatum in rats and primates: an analysis with respect to the functional and compartmental organization of the striatum. *Neuroscience*, **96**(3): 451-74.
24. Koob G. F., & Kreek M., (2007). Stress, dysregulation of drug reward pathways, and the transition to drug dependence. *Am. J. Psychiatry*, **164**: 1149-1159.
25. Koob, G. F., & Le Moal M., (1997). Drug abuse : hedonic homeostatic dysregulation. *Science*, **278**: 52-58.
26. Koob, G. F., & Le Moal M., (2001). Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis. *Neuropsychopharm.*, **24**(2): 97-129.
27. Krack P., Limousin P., Benabid A. L., & Pollak P., (1997). Chronic stimulation of subthalamic nucleus improves levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Lancet*, **350**: 1676.
28. Krack P., Pollak P., Limousin P., Benazzouz A., Deuschl G., & Benabid A. L. (1999). From off-period dystonia to peak-dose chorea. The clinical spectrum of varying subthalamic nucleus activity. *Brain*, **122**(6): 1133-1146.
29. Krack P., Batir A., Van Blercom N., Chabardes S., Fraix V., Ardouin C., Koudsie A., Limousin P. D., Benazzouz A., LeBas J. F., Benabid A. L., & Pollak P., (2003). Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.*, **349**: 1925-1934.
30. Lardeux S., Pernaud R., Paleressompoulle D., et Baunez C. (2009). Beyond the reward pathway : coding magnitude and error in the rat subthalamic nucleus. *J. Neurophysiol.*, **102**: 2526-2537.
31. Lee K. H., Roberts D. W., & Kim U., (2003). Effect of high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus on subthalamic neurons: an intracellular study. *Stereotact. Funct. Neurosurg.*, **80**(1-4): 32-6.
32. Lindemann C., Krauss J. K., & Schwabe K., (2012). Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in the 6-hydroxydopamine rat model of Parkinson's disease: effects on sensorymotor gating. *Behav. Brain Res.*, **230**(1): 243-250.
33. Litvak V., Jha A., Eusebio A., Oostenveld R., Foltynie T., Limousin P., Zrinzo L., Hariz M. I., Friston K., & Brown P., (2011). Resting oscillatory cortico-subthalamic connectivity in patients with Parkinson's disease. *Brain*, **134**(2): 359-374.
34. Magarinos-Ascone C., Pazo J. H., Macadar O., & Buno W., (2002). High-frequency stimulation of the subthalamic nucleus silences subthalamic neurons: a possible cellular mechanism in Parkinson's disease. *Neuroscience*, **115**(4): 1109-17.
35. Mallet N., Pogossyan A., Sharott A., Csicsvari J., Brown P., & Magill P. J., (2008). Disrupted dopamine transmission and the emergence of exaggerated beta oscillations in the subthalamic nucleus and cerebral cortex. *Neurobiology of disease*, **28**(18): 4795-4806.

36. Maurice N., Thierry A. M., Glowinski J., & Deniau J. M., (2003). Spontaneous and evoked activity of substantia nigra pars reticulata neurons during high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus. *J. Neurosci.*, **23**(30): 9929-36.
37. McIntyre C.C., & Grill W.M., (1999). *Model-based design of stimulus waveforms for selective microstimulation in the central nervous system*, Proceedings of the First Joint BMES/EMBS Conference. 1999 IEEE Engineering in Medicine and Biology 21st Annual Conference and the 1999 Annual Fall Meeting of the Biomedical Engineering Society (Cat. No.99CH37015), vol.1, pp. 384.
38. McIntyre C. C., Savasta M., Kerkerian-Le Goff L., & Vitek J. L., (2004). Uncovering the mechanism(s) of action of deep brain stimulation: activation, inhibition, or both. *Clin. Neurophysiol.*, **115**: 1239-1248.
39. Merali Z., McIntosh J., et Anisman H., (2004). Anticipatory cues differentially provoke in vivo peptidergic and monoaminergic release at the medial prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology*, **29**(8): 1409-18.
40. Monakow K. H., Akert K., & Kunzle H., (1978). Projections of the precentral motor cortex and other cortical areas of the frontal lobe to the subthalamic nucleus in the monkey. *Exp. Brain Res.*, **33**(3-4): 395-403.
41. Moro E., Scerrati M., Romito L. M., Roselli R., Tonali P., & Albanese A., (1999). Chronic subthalamic nucleus stimulation reduces medication requirements in Parkinson's disease. *Neurology*, **53**: 85-90.
42. Moussa R., Poucet B., Amalric M., Sargolini F. (2012). Contributions of dorsal striatal subregions to spatial alternation behavior. *Learn. Mem.*, **18**, 444–451. doi: 10.1101/lm.2123811.
43. Nambu A., Takada M., Inase M., & Tokuno H., (1996). Dual somatotopical representations in the primate subthalamic nucleus: evidence for ordered but reversed body-map transformations from the primary motor cortex and the supplementary motor area. *J. Neurosci.*, **16**(8): 2671-83.
44. Paxinos G., & Watson C., (2007). The rat brain in stereotaxic coordinates, 6th edition. Elsevier Academic press.
45. Phillips A. G., Atkinson L. J., Blackburn J. R., et Blaha C. D., (1993). Increased extracellular dopamine in the nucleus accumbens of the rat elicited by a conditional stimulus for food: an electrochemical study. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, **71**(5-6): 387-93.
46. Pottër M., Herzog J., Siebner H. R., Kopper F., Steigerwald F., Deuschl G., & Volkmann J., (2008). Subthalamic nucleus stimulation modulates audiospinal reactions in Parkinson disease. *Neurology*, **70**(16 Pt 2): 1445-1451.
47. Roitman M. F., Stuber G. D., Phillips P. E., Wightman R. M., et Carelli R. M., (2004). Dopamine operates as a subsecond modulator of food seeking. *J. Neurosci.*, **24**(6): 1265-71.
48. Romito L. M., Raja M., Daniele A., Contarino M. F., Bentivoglio A. R., Barbier A., Scerrati M., & Albanese A., (2002). Transient mania with hypersexuality after surgery for high frequency stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, **17**: 1371-1374.
49. Rouaud, T., Lardeux, S., Panayotis, N., Palleressompoulle, D., Cador, M., & Baunez, C., (2010). Reducing the desire for cocaine with subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **107**(3).
50. Schultz W., (1994). Behavior-related activity of primate dopamine neurons. *Rev. Neurol. (Paris)*, **150**(8-9): 634-639.
51. Schultz W., Dayan P., et Montague P. R., (1997). A neural substrate of prediction and reward. *Science*, **275**(5306): 1593-9.

52. Schultz W., (2002). Getting formal with dopamine and reward. *Neuron*, **36**(2): 241-63.
53. Serranová T, Sieger T, Dušek P, Růžicka F, Urgošík D, Růžicka E, Valls-Solé J, & Jech R. (2013). Sex, food and threat: startling changes after subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Brain Stimul.*, doi: 10.1016/j.brs.2013.03.009.
54. Tai C. H., Boraud T., Bezard E., Bioulac B., Gross C., & Benazzouz A., (2003). Electrophysiological and metabolic evidence that high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus bridges neuronal activity in the subthalamic nucleus and the substantia nigra reticulata. *FASEB J.*, **17**: 1820-1830.
55. Temel Y., Kessels A., Tan S., Topdag A., Boon P., & Visser-Vandewalle V., (2006). Behavioural changes after bilateral subthalamic stimulation in advanced Parkinson disease: a systematic review. *Parkinsonism Relat. Disord.*, **12**(5): 265-672.
56. Tricomi E., Balleine B. W., et O'Doherty J. P., (2009). A specific role for posterior dorsolateral striatum in human habit learning. *Eur. J. Neurosci.*, **29**(11): 2225-2232.
57. Turle-Lorenzo N., Breyse N., Baunez C., & Amalric M. (2005) Functional interaction between mGlu 5 and NMDA receptors in a rat model of Parkinson's disease. *Psychopharmacology (Berl)*, **179**: 117-127.
58. Tzschentke T. M., (2007). Measuring reward with the conditioned place preference (CPP) paradigm: update of the last decade. *Addict. Biol.*, **12**(3-4): 227-462.
59. Volkow N. D., Wang G.-L., Telang F., Fowler J. S., Logan J., Childress A.-R., Jayne M., Ma Y., et Wong C. (2006). Cocaine Cues and Dopamine in Dorsal Striatum: Mechanism of Craving in Cocaine Addiction. *The Journal of Neuroscience*, **26**(24): 6583-6588.
60. Windels F., Bruet N., Poupard A., Urbain N., Chouvet G., Feuerstein C., & Savasta M., (2000). Effects of high frequency stimulation of the subthalamic nucleus on extracellular glutamate and GABA in substantia nigra and globus pallidus in the normal rat. *Eur. J. Neurosci.*, **12**: 4141-4146.
61. Windels F., Bruet N., Poupard A., Feuerstein C., Bertrand A., & Savasta M., (2003). Influence of the frequency parameter on extracellular glutamate and gamma-aminobutyric acid in substantia nigra and globus pallidus during electrical stimulation of subthalamic nucleus in rats, *J. Neurosci. Res.*, **72**: 259-267.
62. Winstanley C. A., Baunez C., Theobald D. E., & Robbins T. W., (2005). Lesions to the subthalamic nucleus decrease impulsive choice but impair autoshaping in rats: the importance of the basal ganglia in Pavlovian conditioning and impulse control. *Eur. J. Neurosci.*, **21**(11): 3107-16.
63. Yuan H., Sarre S., Ebinger G., et Michotte Y., (2005). Histological, behavioural and neurochemical evaluation of medial forebrain bundle and striatal 6-OHDA lesions as rat models of Parkinson's disease. *Journal of Neuroscience Methods*. **144**(15): 35-45.

3. Effets préventifs et curatifs de la lésion du NST sur l'escalade de prise de cocaïne, chez le rat

C. R. Cohen, Y. Pelloux, S. Lardeux, S. Ahmed, & C. Baunez

3.1. Introduction

Le noyau subthalamique (NST) est une cible pour le traitement de la maladie de Parkinson (Pollak *et al.*, 1993 ; Pollack *et al.*, 1996 ; Benabid *et al.*, 1994 ; Limousin *et al.*, 1995, 1998) et des troubles obsessionnels compulsifs sévères (TOC) (Mallet *et al.*, 2002, 2008). Chez les patients Parkinsoniens qui présentent un syndrome de dérégulation dopaminergique, la stimulation haute fréquence (SHF) du NST permet de réduire la dépendance des patients à leur traitement dopaminergique (Rodriguez-Oros *et al.*, 2005 ; Deuschl *et al.*, 2006), suggérant que la SHF du NST pourrait réduire la dépendance aux drogues qui agissent directement sur le système dopaminergique (comme la cocaïne). Chez les patients atteints de TOC, la SHF du NST entraîne l'arrêt des comportements obsessionnels et compulsifs des patients (Mallet *et al.*, 2002, 2008). Egalement, chez le rat, la lésion et la SHF du NST permettent de réduire la motivation pour la cocaïne tout en augmentant la motivation pour la nourriture (Baunez *et al.*, 2002, 2005 ; Rouaud, Lardeux *et al.*, 2010). Cependant, dans les tests de ratio fixe et progressif utilisés dans ces travaux, les rats n'ont reçu qu'un faible nombre d'injections de cocaïne.

« Le fait que le sujet éprouve de plus en plus de difficultés à résister à consommer la cocaïne, chaque fois qu'elle est disponible, est un signe précoce de dépendance » (DSM IV TR). La disponibilité de la drogue et son abus amorceraient ainsi la « spirale de l'addiction », au cours de laquelle l'augmentation du nombre des prises va induire des déficits motivationnels comme la recherche compulsive de la drogue (« craving ») au détriment des autres activités (Koob et LeMoal, 2001 ; Ahmed *et al.*, 2002, 2006, 2011 ; Paterson et Markou, 2003 ; Vanderschuren, *et al.*, 2004 ; Mantsch *et al.*, 2004 ; Wee *et al.*, 2008 ; Vanderschuren *et al.*, 2004 ; Allen *et al.*, 2007 ; Ben-shahar *et al.*, 2008). L'escalade de la prise de cocaïne, qui se caractérise par une augmentation progressive du nombre de prises, même si elle n'est pas le facteur exclusif, jouerait donc un rôle important dans le passage d'un usage contrôlé à un usage compulsif de la drogue (Ahmed *et al.*, 1998, 1999, 2002, 2005 ; Kenny, 2007 ; Koob *et al.*, 1997 ; Quadros *et al.*, 2009). Puisque la SHF du NST permet de réduire les compulsions des patients atteints de TOC et que la lésion et la SHF du NST permettent de réduire la motivation pour la cocaïne chez le rat, le NST pourrait être impliqué dans les effets délétères

de la cocaïne sur la motivation, c'est à dire la recherche compulsive de la drogue aux dépends de la motivation à rechercher des récompenses « naturelles ».

Afin d'observer si le NST est impliqué dans les processus pathologiques liés aux effets délétères de l'abus de cocaïne, nous nous sommes intéressés à l'effet de la lésion du NST sur le modèle d'accès prolongé chez le rat qui permet d'observer l'escalade de prise de cocaïne (Ahmed et Koob, 1998). Une lésion du NST étant opérée avant ou après l'installation de l'escalade, nous serons en mesure de répondre aux questions suivantes : 1) L'inactivation du NST permet-elle l'arrêt des processus d'installation de la dépendance à la cocaïne, et 2) cette inactivation peut-elle diminuer ou éteindre le comportement de prise compulsive de drogue ?

3.2. Méthode

3.2.1. Animaux

Des rats Lister Hooded mâles adultes (Janvier, Genest-Saint-Isle, n=90), pesant entre 300 et 350 grammes au moment de la chirurgie, ont été hébergés individuellement ou par paires, en cycle nycthéral inversé de 12h de jour (allumage des lumières : 19-7h), dans des boîtes en plexiglas transparents (42 x 26.5 x 18.5 cm). L'eau et la nourriture étaient disponibles *ad libitum*, sauf pendant les sessions expérimentales. Les expériences étaient conduites entre 7h du matin et 20h du soir, 6 à 7 jours par semaine.

3.2.2. Matériel

Fabrication des cathéters

Les cathéters étaient fabriqués à partir d'une canule de 22 gauge avec un piédestal possédant un pas de vis, la canule dépassait de 5 mm au-dessus et de 11 mm au-dessous de cette partie en plastique. La partie de 11 mm était coudée. Un tube en silicone d'un diamètre intérieur de 0,3 mm et d'une longueur de 15 cm était inséré sur la canule. Ce tube était renforcé par son insertion dans un tube en silicone d'un diamètre intérieur de 0,64 mm et d'une longueur de 2 cm au niveau de la canule. Ce deuxième tube était solidarisé au premier avec de la colle silicone. Une boule de silicone était placée autour du cathéter à 3,6 cm de son extrémité. Cette boule sert de référence puisque cette distance correspond à la distance entre le point d'insertion du cathéter dans la veine jugulaire et l'arrivée de la veine dans le

cœur. La partie canule était ensuite cimentée et solidarisée avec une plaque grillagée carrée en polypropylène de 3 cm de côté (**fig. 3.2**).

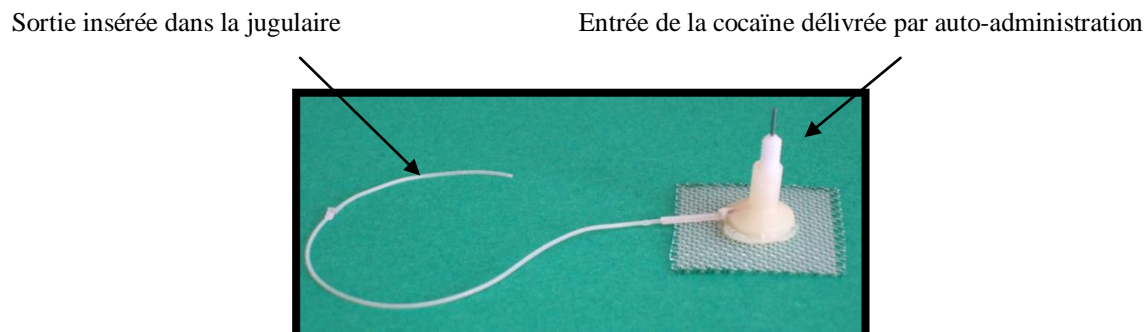


Figure 3.2. Photographie d'un cathéter d'auto-administration

Boîtes opérantes

Le conditionnement a eu lieu dans des boîtes opérantes à 5 trous (Med Associates). Pour notre expérience, seulement deux trous (n°2 et 4) étaient accessibles. Chaque trou est équipé de cellules photoélectriques permettant la détection de l'entrée du museau. La boîte était composée d'un plancher à barreaux métalliques, d'une lumière d'ambiance, de lampes dans chacun des trous et d'une mangeoire qui n'a pas été utilisée pour notre expérience. Au plafond de la boîte, un dispositif tournant permettait de connecter le dos du rat au cathéter entouré d'une gaine métallique à ressort (**fig. 3.3**) et à une seringue de 20 ml fixée sur une pompe activée par le programme.



Figure 3.3. Photographie du dispositif d'auto-administration de cocaïne *via* une pompe à injection connectée au cathéter intraveineux.

3.2.3. Chirurgie

Les rats ont été anesthésiés avec un mélange d'Imalgène 1000 ® (kétamine 100mg/kg i.m.) et de Domitor ® (médétomidine, 30mg/kg i.m.).

Cathéterisation

Tout d'abord, la peau du cou était incisée au niveau de la veine jugulaire droite et une dissection mousse permettait l'isolation de la veine. La dissection permettait également la libération d'un espace sous-cutané allant de l'incision à la région des omoplates en passant par le côté du cou, qui permettait par la suite la tunnelisation du cathéter. Ensuite, la peau du flanc était incisée sur 2-3 cm afin d'insérer le cathéter sous la peau du dos. La partie tube du cathéter était tunnelisée sous la peau jusqu'à l'incision au niveau de la jugulaire. Le cathéter était placé environ 3 cm en arrière des omoplates où la peau était incisée pour permettre à la partie canule du cathéter d'être à l'extérieur du corps. Une aiguille de 23 gauge était ensuite insérée dans la veine jugulaire afin de la percer. Puis une aiguille de 18 gauge modifiée était insérée dans la veine afin de servir de guide pour l'insertion du cathéter. Le cathéter était

inséré dans la veine jusqu'à la boule de silicone et solidarisé à la veine à l'aide de deux points de suture, un en amont et un en aval de la boule de silicone. Un dernier point de suture permettait de solidariser l'ensemble aux muscles du cou. Les incisions étaient ensuite refermées par des points de suture (**fig. 3.1**).

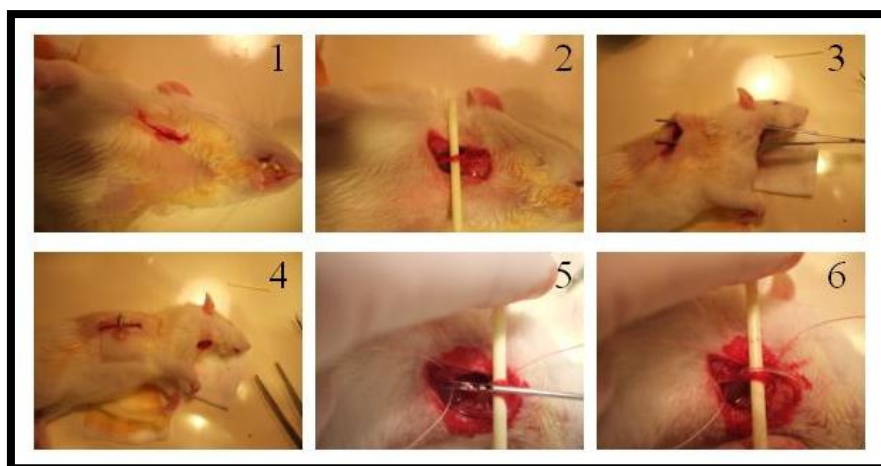


Figure 3.1. Etapes de la mise en place des cathéters

1 : Section cutanée ; 2 : Isolement de la jugulaire ; 3 : Insertion du cathéter après dissection mousse ; 4 : Placement de l'entrée du cathéter et suture ; 5 : Insertion de la sortie du cathéter dans la jugulaire ; 6 : Fixation de la sortie du cathéter par suture.

Lésion stéréotaxique du NST

Un premier groupe de rats ($n = 38$) a été testé pour mesurer l'effet préventif de la lésion du NST sur le comportement d'escalade de prise de cocaïne. Ce groupe a subi lors de la même séance chirurgicale l'implantation du cathéter et la lésion stéréotaxique ou l'injection du véhicule dans le NST. Un deuxième groupe ($n = 23$), testé pour mesurer l'effet curatif de la lésion du NST, a subi dans un premier temps la cathétérisation avant d'acquies le « comportement d'escalade de prise de cocaïne » lors d'une première phase de sessions d'expériences comportementales. Les rats de ce groupe ont ensuite été opérés pour une lésion bilatérale du NST ou une injection de véhicule dans le NST. Après la pose du cathéter, les rats ont eu 15 jours de récupération post-chirurgicale. Après la lésion du NST, les rats du deuxième groupe ont eu 5 jours de récupération.

Des injecteurs bilatéraux de 0,3 mm de diamètre ont été placés dans un appareil stéréotaxique. Les rats ont ensuite reçu une injection bilatérale d'acide iboténique ($9,4 \mu\text{g}/\mu\text{l}$ (53mM); groupe NST, $n=34$) ou de véhicule (tampon phosphate, 0,1M ; groupe contrôle, $n=27$). Les coordonnées du NST

prises par rapport au bregma étaient les suivantes (en mm, avec barre de gueule fixée à -3,3mm) : antéropostériorité (AP) : -3,8, latéralité (L) : $\pm 2,4$, et dorsoventralité (DV) : -8,35 par rapport au crâne (Paxinos and Watson, 2007). Le volume injecté était de 0,5 μ l par côté durant 3min *via* un injecteur bilatéral de 0,3 mm de diamètre et connecté à une seringue Hamilton de 10 μ l fixée sur une micropompe. A la fin de l'injection, l'injecteur était laissé en place 5min pour permettre la diffusion de l'acide iboténique dans le NST. La suture du crâne était ensuite réalisée à l'aide d'agrafes.

A la fin de la chirurgie, les animaux ont été réveillés avec une injection d'atipemazole (Antisédan®; 75mg/kg). Ils ont reçu également une injection d'un anti-inflammatoire non-stéroïdien (Tolfédine®; 60 mg/kg), administré le jour de la chirurgie et le lendemain. Pendant les périodes de récupération post-chirurgicale, le cathéter des animaux était perfusé tous les jours avec 0,3 ml d'une solution saline (NaCl isotonique) héparinée (280 UI/ml) (anticoagulant permettant d'éviter la formation de caillots sanguins dans le cathéter) contenant de la cefalexine (Rilexine®; 8mg/mL), un antibiotique. Lorsque les performances des rats variaient de manière surprenante d'une session à l'autre ou bien que du liquide fuyait au niveau de la suture dorsale du cathéter (pouvant s'apparenter à la fois à une fuite du cathéter ou une coulée hors de la plaie de liquide lymphatique), l'intégrité du cathéter était testée par une injection de 0.1 ml d'un anesthésique d'action courte qui n'est efficace que par voie intraveineuse, le propofol (Rapinovel®). Une anesthésie efficace prouvait que le cathéter était en bon état de fonctionnement.

3.2.4. Drogue

695mg de chlorhydrate de cocaïne (Coop pharmaceutique) étaient dilués dans 250ml de NaCl. Donc pour une injection de 90 μ l, les rats recevaient 250 μ g de cocaïne.

3.2.5. Protocole comportemental

Acquisition de l'auto-administration de cocaïne

Au cours de 6 sessions quotidiennes successives d'une durée de 2 heures, les rats ont été conditionnés à obtenir la cocaïne par voie intraveineuse. Pour s'auto-administrer la cocaïne, les rats devaient suivre un protocole de renforcement continu (ou ratio fixe 1) au cours duquel chaque bonne réponse était récompensée. Ainsi les rats devaient mettre leur museau dans un trou (trou actif) afin que la pompe délivrant la cocaïne soit activée. Lorsque le museau de l'animal était détecté dans le trou actif, la

lampe à l'intérieur lui signalait l'activation de la pompe conduisant à l'injection de cocaïne (250 µg/90 µl). Afin de limiter les risques d'injections multiples rapprochées, une période d'inactivation du trou de 20 secondes a été imposée après chaque injection. Les entrées dans le trou actif pendant cette période d'inactivation étaient comptabilisées en tant que persévérations. Les entrées dans le deuxième trou (trou inactif) n'avaient aucune conséquence et étaient comptées en tant qu'erreur. Les données étaient recueillies et contrôlées par une interface programmée sur ordinateur (Imetronics).

Afin d'éviter un biais spatial dans le choix des réponses, la moitié des animaux a été conditionnée avec le trou actif à gauche et l'autre moitié avec le trou actif de droite.

Accès prolongé à la cocaïne (6h)

Après avoir été conditionnés, les rats des deux groupes (n=77, après la chirurgie intraveineuse) ont été testés dans le protocole d'escalade de prise de cocaïne, avec 6 heures quotidiennes de sessions expérimentales durant 20 jours, en renforcement continu (chaque bonne réponse était récompensée).

Après 5 jours de récupération post-chirurgicale suite à la lésion du NST, le deuxième groupe (n=23), testé pour mesurer l'effet curatif de la lésion du NST, a passé encore 15 jours consécutifs d'accès prolongé de 6 heures à l'auto-administration de cocaïne en ratio fixe 1.

3.2.6. Analyse histologique

Les rats ont été décapités à la fin de l'expérience. Leurs cerveaux ont été prélevés et placés dans de la glace carbonique avant d'être conservés au congélateur à -80°C. Ils ont ensuite été coupés à l'aide d'un cryostat en coupes frontales d'une épaisseur de 30 µm. Ces coupes étaient placées sur des lames gélatinées qui ont ensuite suivi un protocole de coloration au crésyl violet afin de marquer les corps cellulaires.

Pour effectuer la coloration au crésyl violet, les coupes devaient être fixées dans un bain de paraformaldéhyde puis rincées dans de l'eau distillée et de l'eau courante. Les coupes passaient ensuite 20 secondes dans un bain d'alcool à 50% avant d'être rincées à l'eau courante. Les coupes étaient ensuite plongées dans un bain de crésyl violet jusqu'à l'intensité de coloration désirée. L'excès de coloration était éliminé lors du passage des coupes à l'eau courante. Les coupes passaient ensuite dans deux bains d'alcool de concentrations de 70% et 95%, puis deux bains de xylène avant d'être incluses entre lames et lamelle dans un milieu de synthèse (Depex).

Les coupes ont ensuite été observées au microscope afin de déterminer la localisation de la lésion et son étendue.

3.2.7. Analyse des résultats et statistiques

Les résultats sont exprimés en moyenne (\pm SEM) par session et par rat pour chaque variable mesurée (nombre d'injections, nombre de persévérations, d'erreurs).

Pour la phase d'accès court à la cocaïne, chaque variable a été soumise à une analyse de la variance (ANOVA) (Prism) dans laquelle les groupes (contrôle et NST) étaient le facteur emboîté (ou indépendant). La moyenne des performances a été calculée pour chaque rat par bloc de 5 sessions, pour toutes les mesures.

Pour la phase d'accès long à la cocaïne, chaque variable a été soumise à une ANOVA à mesures répétées (ANOVA MR) (Prism) dans laquelle les groupes (contrôle et NST) étaient le facteur emboîté (ou indépendant) et les sessions étaient la mesure répétée. La moyenne des performances a été calculée pour chaque rat par blocs de 20 sessions, pour toutes les mesures dans l'étude des effets préventifs de la lésion du NST et préalablement à la lésion dans l'étude des effets curatifs de la lésion du NST, et par blocs de 15 sessions après opération de la lésion ou non dans l'étude des effets curatifs.

Une ANOVA MR a également été réalisée pour étudier l'effet de l'évolution des performances au cours de l'accès long en fonction du facteur groupe (contrôle et NST) et des mesures répétées (blocs). Afin de pouvoir comparer le nombre d'injections entre l'accès court et l'accès long, nous avons analysé le nombre d'injections prises au cours des 2 premières heures des 20 sessions en accès long. Ces 20 sessions ont ensuite été regroupées en blocs de 5 sessions et la valeur moyenne pour chaque rat a été calculée pour chaque bloc. Quand un facteur ou une interaction induisaient des différences significatives, une autre analyse grâce à des tests t non appariés était utilisée pour la comparaison intergroupe, intra blocs.

3.3. Résultats

3.3.1. Histologie

La lésion du NST est observée au microscope. Elle se décrit par une forte diminution du nombre de neurones et une importante présence de glie au niveau de la structure lésée.

Seuls les rats ayant eu une lésion bilatérale du NST ont été inclus dans l'analyse des données du groupe NST comparé au groupe contrôle. Nous avons éliminé de l'étude les rats dont la lésion se situait en dehors du NST (n=12) et ceux qui n'ont pas terminé l'étude comportementale pour diverses raisons (cathéter bloqué, infection, overdose) (n=51).

3.3.2. Résultats comportementaux.

Effet préventif de la lésion du NST sur l'escalade de prise de cocaïne

Sessions d'accès court (2h) à la cocaïne :

Lorsque les animaux ont un accès de 2 heures seulement à la cocaïne (accès court), les groupes contrôle et NST s'auto-administraient un nombre équivalent d'injections (NST, n=6 (\pm SEM) : $36,7 \pm 14$; contrôle, n=10 : $33,2 \pm 10$) (ANOVA effet lésion $F(1,70)=1,553$; n.s.), sans évolution au cours des sessions du nombre d'injections de cocaïne auto-administrées (ANOVA effet sessions $F(4,70)=0,201$; n.s.). Il n'y a eu aucun effet notable de la lésion du NST sur les diverses mesures réalisées dans la tâche (*i.e.* erreurs, persévérations, ITI) (données non illustrées).

Sessions d'accès long (6h) à la cocaïne :

Comme illustré sur la **figure 3.5**, sur l'ensemble des 20 sessions d'accès long (6h), les animaux lésés prennent moins d'injections de cocaïne que les animaux du groupe contrôle (NST, n=6 : $71,5 \pm 7,5$; contrôle, n=10 : $95,3 \pm 4,9$) (ANOVA effet lésion : $F(1,280)=79,29$; $p<0,0001$). On note une évolution du nombre d'injections au cours des sessions (ANOVA effet sessions : $F(19,280)=3,064$; $p<0,0001$). Cette évolution existe chez les deux groupes puisqu'il n'y a pas d'interaction significative entre l'effet des groupes et l'effet des sessions (ANOVA effet d'interaction lésion \times sessions : $F(19,280)=0,8878$; n.s.).

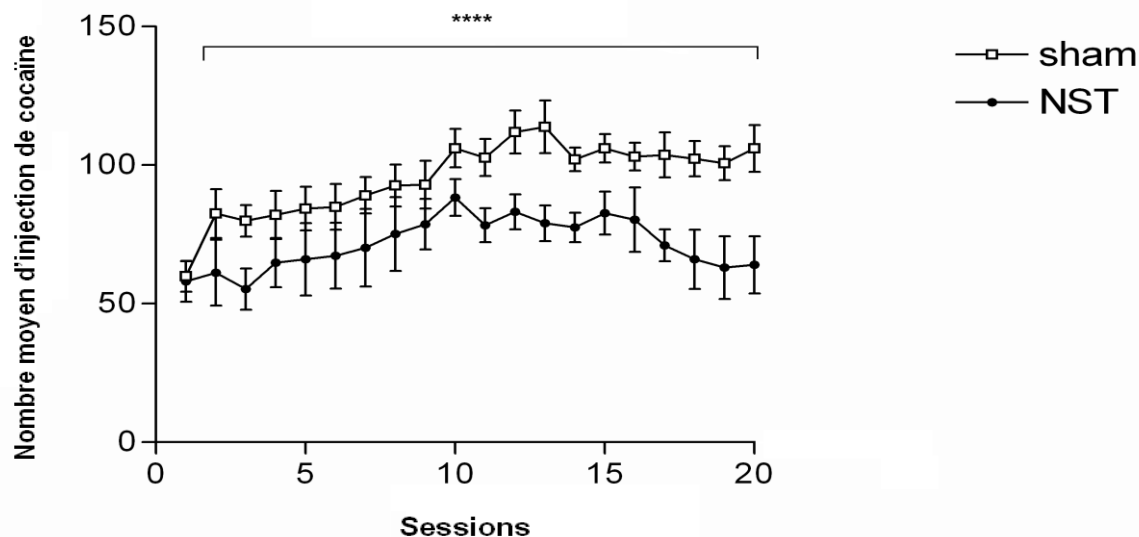


Figure 3.5. Illustration du nombre moyen d'injections de cocaïne auto-administrées par session au cours des 20 sessions d'accès long à la cocaïne (carrés blancs : groupe contrôle, n=10 ; cercles noirs : groupe NST, n=6). ****: significativement différent du groupe contrôle (ANOVA effet groupe), $p < 0,0001$.

Aucun effet n'a été observé sur le nombre d'erreurs (ANOVA effet lésion : $F(1,280)=1,072$; n.s.) (ANOVA effet sessions : $F(19,280)=0,482$; n.s.), ni sur le nombre de persévérations au cours des sessions d'accès long à la cocaïne (ANOVA effet lésion : $F(1,280)=3,566$; n.s.) (ANOVA effet sessions : $F(19,280)=1,029$; n.s.), ni sur les temps moyens entre chaque injection (ANOVA effet lésion : $F(1,280)=0,54$; n.s.) (ANOVA effet sessions : $F(19,280)=0,8$; n.s.).

Comparaison de la prise de cocaïne entre accès court et accès long

Afin de pouvoir comparer le nombre d'injections prises lors de l'accès court à l'accès long, nous avons analysé les résultats des sessions en accès long heure par heure, puis nous avons comparé les 2 premières heures aux deux heures d'auto-administration lors des sessions en accès court.

Comme illustré sur la **figure 3.6**, les données ont été regroupées en blocs de 5 sessions, soit 1 bloc en accès court (bloc 0) et 4 blocs en accès long (blocs 1 à 4). On observe une augmentation du nombre d'injections prises au cours des blocs chez les contrôles, mais pas chez les lésés (ANOVA MR

effet d'interaction lésion \times blocs : $F(4,56) = 4,076$; $p < 0,01$). D'autre part, les animaux lésés prennent significativement moins d'injections que les animaux du groupe contrôle au cours des 2 premières heures dans les blocs 3 ($p < 0,05$) et 4 ($p < 0,01$). De plus la comparaison des performances des blocs 1, 2, 3 et 4 à celles du bloc 0 pour chaque groupe indique que les rats contrôles prennent significativement plus d'injections de cocaïne dès le bloc 1 ($p < 0,001$) et cette augmentation persiste sur les blocs 2, 3 et 4 ($p < 0,0001$, $p < 0,0001$ et $p < 0,001$, comparé au bloc 0, respectivement) alors qu'aucune augmentation n'a été observée pour le groupe NST entre le bloc 0 et les blocs 1, 2, 3, 4. De plus, la comparaison des performances des blocs 2, 3 et 4 à celles du bloc 1 pour chaque groupe indique que les rats contrôles présentent une augmentation du nombre moyen d'injections par bloc ($p < 0,01$, pour chaque comparaison). Chez les animaux du groupe NST, cette augmentation n'apparaît qu'entre le bloc 1 et le bloc 3 ($p < 0,05$).

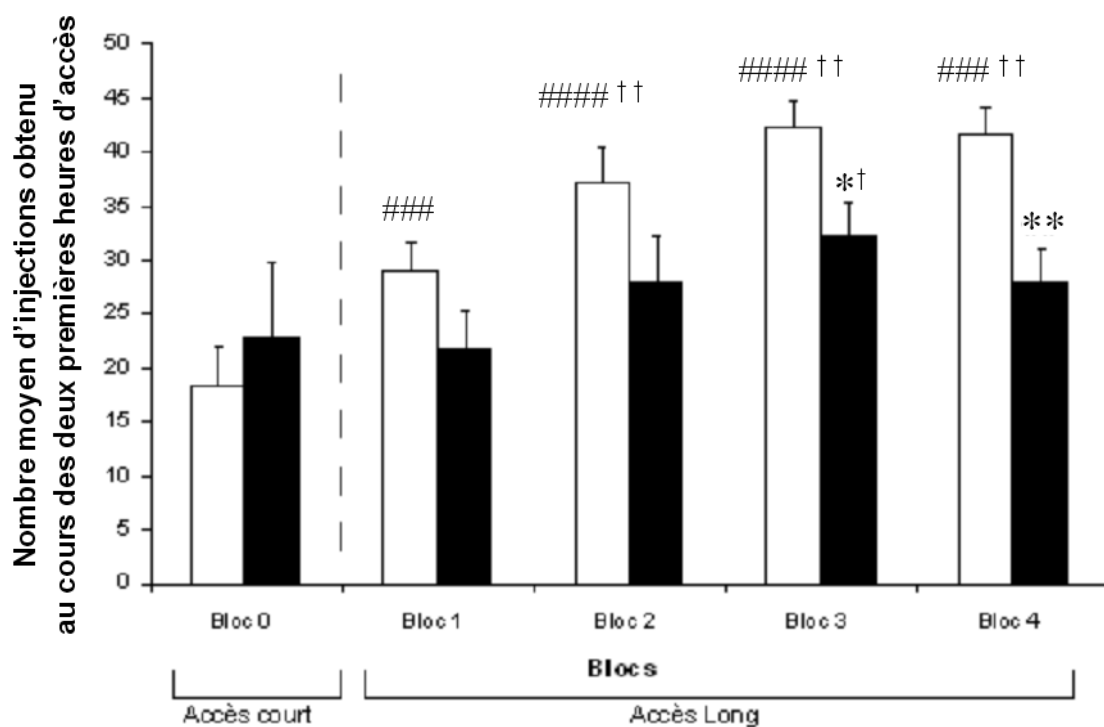


Figure 3.6. Histogramme représentant le nombre moyen d'injections de cocaïne auto-administrées au cours des 2 heures d'accès à la cocaïne lors des sessions d'accès court (5 sessions = bloc 0) et au cours des 2 premières heures d'accès à la cocaïne lors des sessions d'accès long (20 sessions), moyennées par blocs de 5 sessions (blocs 1, 2, 3 et 4). (Barres vides : groupe contrôle, $n=10$; barres remplies : groupe NST, $n=6$). *, ** : $p < 0,05$ et $0,01$ respectivement. ###, #### : significativement différent du bloc 0, $p < 0,001$ et $0,0001$, respectivement. †, †† : significativement différent du bloc 1, $p < 0,05$ et $0,01$, respectivement.

Effet curatif de la lésion du NST sur l'escalade de prise de cocaïne

Installation de l'escalade chez les deux groupes avant la lésion du NST :

Avant la lésion, il n'y avait pas de différence entre les 2 groupes sur le nombre moyen d'injections obtenu au cours des deux premières heures d'auto-administration organisées par bloc de 5 sessions (ANOVA MR effet lésion : $F(1,32)=0,264$; n.s.). On note une évolution du nombre d'injections au cours des blocs (ANOVA effet blocs : $F(19,280)=3,064$; $p<0,0001$). Les test t réalisés *a posteriori* montrent une augmentation progressive du nombre moyen d'injections de cocaïne obtenu en accès long comparé à l'accès court (bloc 0) ($p<0,01$, $p<0,01$, $p<0,001$ et $p=0,0001$, bloc 1, 2, 3, 4 comparé au bloc 0, respectivement) et aux 5 premières sessions d'accès prolongé (bloc 1) ($p<0,05$, $p<0,01$ et $p<0,01$, bloc 2, 3, 4 comparé au bloc 1) (**fig. 3.7**).

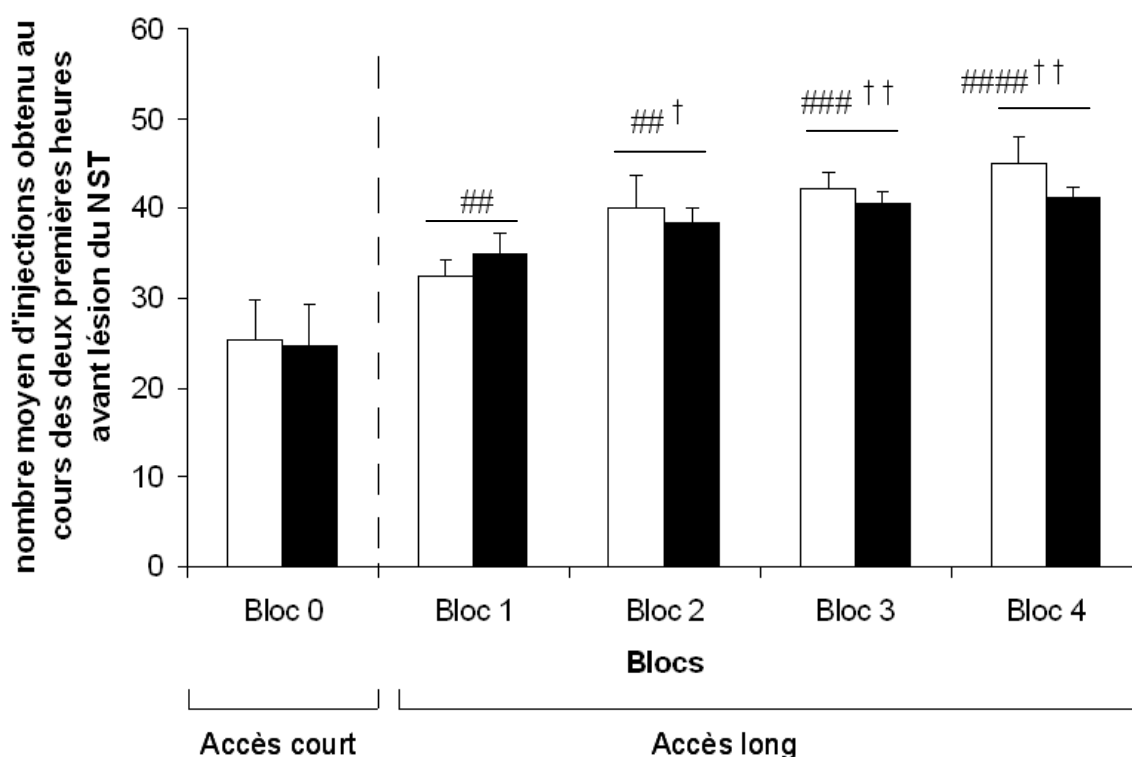


Figure 3.7. Histogramme représentant le nombre moyen d'injections de cocaïne auto-administrées avant opération de la lésion ou non du NST, au cours des 2 heures d'accès à la cocaïne lors des sessions d'accès court (5 sessions) et au cours des 2 premières heures d'accès à la cocaïne lors des sessions d'accès long (20 sessions), moyennées par blocs de 5 sessions. (Barres vides : groupe contrôle, $n=5$; barres remplies : groupe NST, $n=5$). # : bloc 1, 2, 3, 4 comparés au bloc 0. †, †† : significativement différent du bloc 1, $p<0,05$ et $0,01$, respectivement.

Sessions d'accès long (6h) à la cocaïne :

L'analyse du nombre total d'injections au cours des 6 h d'accès prolongé confirme qu'avant la chirurgie, il n'y avait pas de différence entre les groupes sur le nombre moyen d'injections de cocaïne en accès long (NST, $n=5$: $96,3 \pm 5,5$; contrôle, $n=5$: $97,8 \pm 5,3$) (ANOVA effet lésion : $F(1,160)=0,6716$; n.s.). Pendant cette période, une évolution du nombre d'injections au cours des sessions est observée (ANOVA effet sessions : $F(19,160)=3,912$; $p<0,0001$).

Après lésion du NST, le groupe NST va présenter une diminution du nombre moyen d'injections de cocaïne (NST, $n=5$: $87 \pm 10,6$; contrôle, $n=5$: 108 ± 8) (ANOVA effet lésion : $F(1,120)=26,47$; $p<0,0001$). Il n'y a alors plus d'effet des sessions sur l'auto-administration de cocaïne (ANOVA effet sessions : $F(14,120)=0,7307$; n.s.) (**fig. 3.8**).

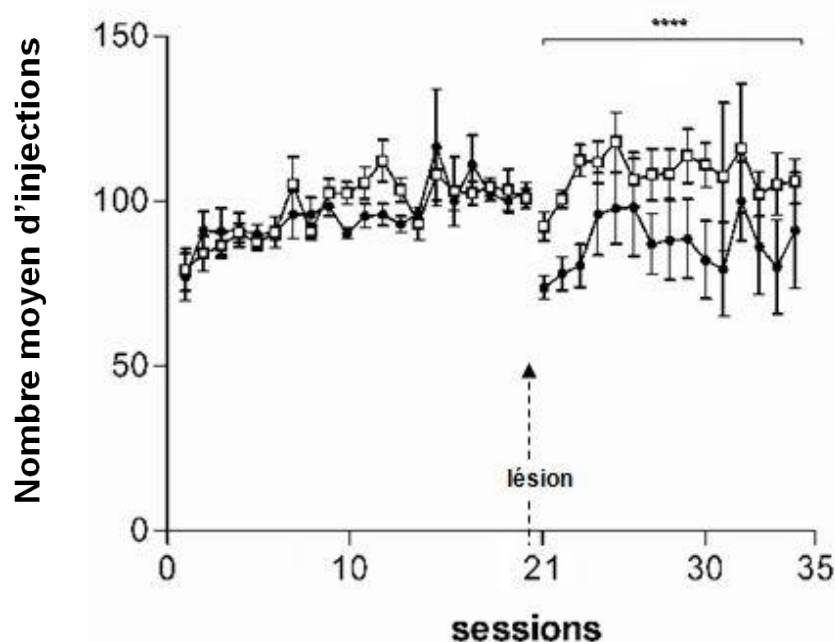


Figure 3.8. Nombre moyen total d'injections de cocaïne auto-administrées pendant les sessions d'accès long (6h) avant (sessions 1 à 20) et après lésion du NST (sessions 21 à 36) (moyennes \pm SEM) (carrés blancs : groupe contrôle, $n=5$; cercles noirs : groupe NST, $n=5$). **** : $p<0,0001$, groupe NST comparé au groupe contrôle (ANOVA, effet lésion).

Avant la chirurgie, les groupes ne diffèrent pas en termes de nombre de persévérations (ANOVA effet lésion : $F(1,160)=0,5811$; n.s.), ni de nombre d'erreurs (ANOVA effet lésion : $F(1,160)=2,642$; n.s.), ni sur les temps moyens entre chaque injection (*i.e.* ITI) (ANOVA effet lésion : $F(1,160)=1,288$; n.s.) (données non illustrées).

Par contre, après lésion du NST, le groupe NST présente une diminution du nombre moyen de persévérations (ANOVA effet lésion : $F(1,120)=10,24$; $p<0,01$) de manière stable au cours des sessions (ANOVA effet sessions : $F(14,120)=0,2714$; n.s.). De plus, les rats du groupe NST font moins d'erreurs (*i.e.* appui sur le levier inactif) que les rats du groupe contrôle (ANOVA effet lésion : $F(1,120)=4,791$; $p<0,05$). Aucun effet des groupes ni des sessions n'est observé sur l'intervalle entre chaque auto-administration de cocaïne (*i.e.* ITI) (ANOVA effet lésion : $F(1,120)=0,1018$; n.s.) (ANOVA effet sessions : $F(14,120)=0,9635$; n.s.).

Comparaison du nombre d'injections obtenu en pré- et postchirurgie en fonction du groupe :

Une diminution du nombre d'injections est observée après chirurgie (bloc 5 (5 premières sessions post-chirurgie) comparé au bloc 4 (5 dernières sessions préchirurgie)) chez les lésés, mais pas chez les contrôles (ANOVA MR effet d'interaction lésion \times blocs : $F(1,8)=9,437$; $p<0,05$). L'analyse *a posteriori* indique que les groupes NST et contrôle prennent un nombre moyen d'injections équivalent lors du bloc 4 (n. s.). Lors du bloc 5, les rats contrôles continuent à prendre la même quantité d'injections qu'au bloc 4 (n. s.), tandis que les rats du groupe NST diminuent leur consommation ($p\leq 0,05$) et s'auto-administrent moins de cocaïne que les rats contrôles ($p<0,05$) (**fig 3.9**).

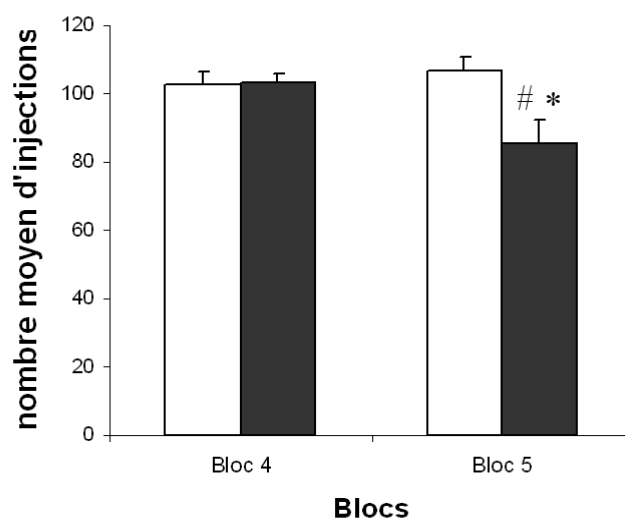


Figure 3.9. Nombre moyen total d'injections obtenues durant les 6 heures d'accès prolongé par blocs composés des 5 dernières sessions d'auto-administration pré-chirurgie (bloc 4) et des 5 premières sessions post-chirurgie (bloc 5) (moyenne \pm SEM) (Barres vides : groupe contrôle, n=5 ; barres remplies : groupe NST, n=5). # : $p\leq 0,05$, bloc 5 comparé au bloc 4. * : $p<0,05$, groupe NST comparé au groupe contrôle.

3.4. Discussion

En accord avec les résultats obtenus par Baunez et al. (2005), aucune différence ne s'observe sur la consommation des groupes témoins et lésés en accès limité de 2h. Ces résultats suggèrent que la lésion du NST ne porterait pas atteinte aux programmes moteurs, à la mémorisation en général, ni à la motivation à consommer la drogue dans ces conditions. Par contre, au cours de l'accès prolongé, les animaux ayant une lésion bilatérale du NST présentent une diminution significative du nombre d'injections de cocaïne auto-administrées (**fig. 3.5**). De plus, la lésion ne modifie pas le nombre d'erreurs, ce qui suggère que les rats lésés n'ont pas changé leur stratégie de réponse pour aller vers le trou inactif. Egalement, la lésion ne modifie pas le nombre de persévérations, ce qui suggère que les animaux lésés ne sont pas moins actifs que les rats témoins en général, mais qu'ils prennent moins de cocaïne en raison d'une baisse de leur motivation pour la drogue. Néanmoins, les rats lésés et contrôles présentent une augmentation progressive au cours du temps du nombre totale de prises de cocaïne.

La comparaison du nombre d'injections sur une durée équivalente (2h) lors de l'accès court ou lors de l'accès prolongé à la cocaïne a montré l'augmentation du nombre d'injections chez les animaux du groupe contrôle (**fig. 3.6**), ce qui confirme bien le comportement d'escalade décrit par Ahmed et Koob (1998), Paterson et Markou (2003), et George et al. (2008). Par contre, le fait que les animaux lésés ne montrent pas une telle augmentation pendant les deux premières heures de l'accès prolongé indique que la lésion du NST a un effet préventif sur le développement de ce comportement de recherche excessive de drogue. Toutefois, cette stabilité n'est pas observée sur la consommation totale de cocaïne au cours des 6 h d'accès long bien que les rats lésés s'auto-administrent moins de cocaïne que les rats contrôles. Ainsi, l'effet préventif de la lésion du NST sur le comportement d'escalade de prise de cocaïne n'apparaît qu'au cours des deux premières heures de l'accès long, ce qui suggère que la lésion du NST pourrait réduire le montant de cocaïne nécessaire à l'obtention de l'intoxication ou de l'effet désiré, qui constitue un critère de la dépendance : la tolérance comportementale. Toutefois, cet effet semble correspondre à un changement dans la dynamique de consommation de cocaïne par les rats. La lésion du NST semble en effet ralentir l'auto-administration.

D'autre part, après installation d'une consommation escaladée de cocaïne (**fig. 3.7**), la lésion du NST diminue l'auto-administration de la drogue (**fig. 3.8, 3.9**). Egalement, comme dans l'étude des effets préventifs de la lésion du NST, la lésion n'induit pas ici non plus de modification du nombre d'erreurs, ni du nombre de persévérations, ni de l'intervalle de temps moyen entre deux essais (i.e. ITI). Ces résultats suggèrent que le NST est impliqué dans les processus d'installation (effet préventif) et de maintien (effet curatif) de l'escalade de prise de cocaïne.

La cocaïne bloque la recapture de la dopamine au niveau synaptique. Cette action est à l'origine de l'effet stimulant psychomoteur de la cocaïne (pour revue, voir Wise). L'intoxication de cocaïne pourrait se traduire, au niveau du système limbique, par une augmentation suivie d'une diminution de la libération des neurotransmetteurs lors des périodes d'abstinence (Bradberry, 2000 ; Wolf, 2002). Les connexions entre le NST et la substance noire *pars compacta* (SNc) ou l'aire tegmentale ventrale (ATV) impliquent des récepteurs dopaminergiques de type 4 (D4) présynaptiques (Féger et al., 1994) qui agiraient en inhibant l'activité du NST. Comme le nombre de récepteurs des deux familles de récepteurs dopaminergique (D1 (D1 et D5) et D2 (D2, D3, D4)) décroît après une exposition lourde et à long terme de cocaïne, la diminution de la fonction de ces récepteurs pourrait réduire l'inhibition du NST par la dopamine. Egalement, lors d'une intoxication, l'augmentation des taux de dopamine pourrait restaurer cette inhibition.

Au cours de l'intoxication, l'inhibition prolongée du NST pourrait perturber la dynamique d'activation des voies directes et indirectes des circuits des ganglions de la base (pour revue, voir Frank et al., 2007). Dans ces circuits, la levée de l'inhibition du thalamus par les structures de sorties motrices des ganglions de la base, via le NST, est permise par l'excitation des neurones striataux de la voie directe au départ des récepteur D1 et par l'inhibition des neurones striataux de la voie indirecte au départ des récepteurs D2, pour permettre l'activation de commandes motrices. La diminution de la fonction des récepteurs dopaminergiques qui entraîne une réduction des effets de la dopamine sur les neurones striataux conduirait ainsi, comme dans le modèle théorique du fonctionnement des ganglions de la base dans la maladie de Parkinson (DeLong, 1990), à l'inactivation de la commande par une augmentation de l'activation de la voie indirecte au dépend de la voie directe. Toutefois, l'augmentation des taux de dopamine au cours des intoxications de cocaïne pourrait conduire à l'installation de processus opposants, pour notamment diminuer les effets de la cocaïne au niveau psychomoteurs (Solomon *et al.*, 1974). Ces effets pourraient être entraînés, au cours de l'intoxication, par l'augmentation de l'excitation dopaminergique des neurones striataux de la voie directe et par l'augmentation de l'inhibition dopaminergique des neurones striataux de la voie indirecte qui entraînerait une diminution de l'inhibition du thalamus par les structures de sorties motrices des ganglions de la base (*i.e.* le noyau entopédonculaire et la substance noire *pars réticulata*). Dans ce cadre, le NST semble être un candidat de choix pour favoriser l'augmentation de l'inhibition du thalamus puisqu'il est le seul noyau excitateur des ganglions de la base capable d'activer les structures de sortie motrices.

D'un point de vue comportemental, la lésion ou la SHF du NST entraînent une augmentation de l'impulsivité d'action avec une augmentation des persévérations et des erreurs d'anticipations dans des tâches de temps de réaction simple ou de choix (pour revue, voir Eagle et Baunez, 2009). A l'inverse, la lésion diminue l'impulsivité de choix dans une tâche de delay discounting en inhibant le

choix des rats vers la stratégie la plus récompensée malgré l'augmentation du délai au dépend du choix d'une petite récompense obtenue rapidement. Le NST prendrait ainsi part au processus liés à l'extinction des comportements lorsque des contraintes demandent un changement de stratégie (Winstanley, 2005). En plus d'une diminution des D2, une augmentation des D1 est observée dans le shell du NAcc chez des animaux impulsifs dans la tâche de delay-discounting (Simon, 2013). La lésion du NST pourrait-elle alors favoriser l'inactivation des D1 ou l'activation des D2 ?

En effet, la lésion du NST pourrait avoir modulé l'activité au sein des boucles striato-nigro-striatales. Le NST participe à la modulation de l'activité du core du NAcc de manière directe et indirecte (Groenewegen et al., 1999) et permettrait ainsi d'influencer l'activité des boucles striato-nigro-striatales. En effet, la voie indirecte des ganglions de la base qui implique le NST pourrait être suractivée dans la perte de contrôle comportemental. D'une part, la proportion des récepteurs D2 diminue dans le core du NAcc, dans le cortex préfrontal médian et au niveau du striatum dorsal chez les rats impulsifs caractérisés en fonction de leur réponse au test de delay discounting (Simon, 2013). Cette diminution de la proportion des récepteurs conduirait à une diminution de l'effet de l'activation dopaminergique du striatum. Ainsi, alors que dans des conditions non pathologiques, cette activation entraîne des PPSI qui inhibe les neurones striataux et permette la levée de l'inhibition, par ces neurones, du globus pallidus (GP), qui inhiberait alors le NST (DeLong et al., 1990), dans des conditions d'adaptation pathologique où la diminution du nombre de récepteur entraînerait une diminution de l'envoi des PPSI, le NST pourrait décrire une activité anormalement. L'activité du NST pourrait donc varier en fonction du caractère impulsif des individus.

Cette dynamique d'activation anormale du NST pourrait jouer un rôle dans les processus opposants impliqués dans l'élévation des effets négatifs du sevrage et l'augmentation de la recherche compulsive de la drogue (« craving »). Comme la lésion du NST réduit la motivation à fournir des efforts pour obtenir la drogue et réduit l'escalade qui se caractérise par l'augmentation des prises de cocaïne, l'inactivation du NST pourrait permettre de réduire la compulsion à rechercher la drogue.

Egalement, comme les personnes dépendantes, les personnes atteintes de troubles obsessionnels compulsifs (TOC) éprouvent énormément de difficultés à contrôler leur comportement compulsif et se servent de ce comportement pour réduire leur état anxieux. Puisque le NST est une cible efficace pour réduire ces deux types de perte de contrôle, son activation pourrait être impliquée dans les mécanismes de défense pathologiques liés à l'anxiété chronique, qui conduisent à la perte de contrôle comportemental.

Références

1. Ahmed S. H., & Koob G. F., (1998). Transition from moderate to excessive drug intake: change in hedonic set point. *Science*, **282**(5387): 298-300.
2. Ahmed S. H., & Koob G. F., (1999). Long-lasting increase in the set point for cocaine self-administration after escalation in rats. *Psychopharmacology*, **146**: 303–312.
3. Ahmed S. H., Kenny P. J., Koob G. F., & Markou A., (2002). Neurobiological evidence for hedonic allostasis associated with escalating cocaine use. *Nature Neuroscience*, **5**(7): 625-627.
4. Ahmed S. H., & Koob G. F., (2005). Transition to drug addiction: a negative reinforcement model based on anallostatic decrease in reward function. *Psychopharmacology*, **180**: 473–490.
5. Ahmed S. H., & Cador M., (2006). Dissociation of psychomotor sensitization from compulsive cocaine consumption. *Neuropsychopharmacology*, **31**: 563-571.
6. Ahmed S. H., (2011). Escalation of drug use. In: Olmstead M. C. (ed.). *Animal models of drug addiction*. *Neuromethods*, **53**, Humana Press.
7. Allen R. M., Uban K. A., Atwood E. M., Albeck D. S., & Yamamoto D. J., (2007). Continuous intracerebroventricular infusion of the competitive NMDA receptor antagonist, LY235959, facilitates escalation of cocaine self-administration and increases break point for cocaine in Sprague-Dawley rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **88**: 82–88.
8. Baunez C., Amalric M., & Robbins T. W., (2002). Enhanced food-related motivation after bilateral lesions of the subthalamic nucleus. *J. Neurosci.*, **22**(2): 562-8.
9. Baunez C., Dias C., Cador M., & Amalric M., (2005). The subthalamic nucleus exerts opposite control on cocaine and 'natural' rewards. *Nat. Neurosci.*, **8**(4): 484-9.
10. Benabid A. L., Pollak P., Gross C., Hoffmann D., Benazzouz A., Gao D. M., Laurent A., Gentil M., & Perret J., (1994). Acute and long-term effects of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Stereotact. Funct. Neurosurg.* **62**: 76-84.
11. Ben-Shahar O., Posthumus E. J., Waldroup S. A., & Ettenberg A., (2008). Heightened drug-seeking motivation following extended daily access to self-administered cocaine. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, **32**: 863–869.
12. Bradberry, C.W., Barrett-Larimore, R.L., Jatlow, P., and Rubino, S.R. (2000). Impact of self-administered cocaine and cocaine cues on extracellular dopamine in mesolimbic and sensorimotor striatum in rhesus monkeys. *J. Neurosci.* **20**, 3874–3883.
13. DeLong M. R., (1990). Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci.*, **13**:281-285.
14. Deuschl G., Schade-Brittinger C., Krack P., Volkmann J., Schafer H., Bötzel K., Daniels C., Deutschländer A., Dillmann U., Eisner W., Gruber D., Hamel W., Herzog J., Hilker R., Klebe S., Kloss M., Koy J., Krause M., Kupsch A., Lorenz D., Lorenz S., Mehdorn H. M., Moringlane J. R., Oertel W., Pinsker M. O., Reichmann H., Reuss A., Schneider G. H., Schnitzler A., Steude U., Sturm V., Timmermann L., Tronnier V., Trottenberg T., Wojtecki L., Wolf E., Poewe W., & Voges J., (2006). A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.*, **355**: 896-908.
15. Eagle D. M., Baunez C., (2010). Is there an inhibitory-response-control system in the rat ? Evidence from anatomical and pharmacological studies of behavioral inhibition. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, **34**: 50-72.

16. Feger, J., M. Bevan and A. R. Crossman (1994). The projections from the parafascicular thalamic nucleus to the subthalamic nucleus and the striatum arise from separate neuronal populations: a comparison with the corticostriatal and corticosubthalamic efferents in a retrograde fluorescent double-labelling study. *Neuroscience*, **60**(1): 125-32.
17. Frank M. J., Samanta J., Moustafa A. A., et Sherman S. J. (2007). Hold your horses: impulsivity, deep brain stimulation, and medication in parkinsonism. *Science*, **318**: 1309-1312.
18. George O., Mandyam C. D., Wee S., & Koob G. F., (2008). Extended access to cocaine self-administration produces long-lasting prefrontal cortex-dependent working memory impairments. *Neuropsychopharmacology*, **33**: 2474–2482.
19. Groenewegen H. J., Wright C. I., Beijer A. V., et Voorn P., (1999). Convergence and segregation of ventral striatal inputs and outputs. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **877**: 49-63.
20. P. J. Kenny, (2007). Brain reward systems and compulsive drug use. *Trends in Pharmacol. Sciences*, **28**(3): 135-141
21. Koob, G. F., & Le Moal M., (1997). Drug abuse: hedonic homeostatic dysregulation. *Science*, **278**: 52-58.
22. Koob, G. F., & Le Moal M., (2001). Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis. *Neuropsychopharm.*, **24**(2): 97-129.
23. Limousin P., Pollak P., Benazzouz A., Hoffmann D., Broussolle E., Perret J. E., & Benabid A. L., (1995). Bilateral subthalamic nucleus stimulation for severe Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, **10**: 672-674.
24. Limousin P., Krack P., Pollak P., Benazzouz A., Ardouin C., Hoffmann D., & Benabid A. L., (1998). Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.*, **339**: 1105-1111.
25. Mallet L., Mesnage V., Houeto J.-L., Pelissolo A., Yelnik J., Behar C., Gargiulo M., Welter M.-L., Bonnet A.-M., Pillon B., Cornu P., Dormont D., Pidoux B., Allilaire J.-F., & Agid Y., (2002). Compulsions, Parkinson's disease, and stimulation. *Lancet*, **360**: 1302-1304.
26. Mallet L., Polosan M., Jaafari N., Baup N., Welter M.-L., Fontaine D., Tezenas du Montcel S., Yelnik J., Chéreau I., Arbus C., Raoul S., Aouizerate B., Damier P., Chabardès S., Czernecki V., Ardouin C., Krebs M.-O., Bardinet E., Chaynes P., Burbaud P., Cornu P., Derost P., Bougerol T., Bataille B., Mattei V., Dormont D., Devaux B., Vérin M., Houeto J.-L., Pollak P., Benabid A.-L., Agid Y., Krack P., Millet B., & Pelissolo A., (2008). Subthalamic nucleus stimulation in severe obsessive-compulsive disorder. *The New England Journal of Medicine*, **359**(20): 2121-2134.
27. Mantsch J. R., Yuferov V., Mathieu-Kia A. M., Ho A., & Kreek M. J., (2004). Effects of extended access to high versus low cocaine doses on self-administration, cocaine-induced reinstatement and brain mRNA levels in rats. *Psychopharmacology*, **175**: 26–36.
28. Paterson N. E., & Markou A., (2003). Increased motivation for self-administered cocaine after escalated cocaine intake. *Neuroreport*, **14**(14): 2229–2232.
29. Paxinos G., & Watson C., (2007). *The rat brain in stereotaxic coordinates, 6th edition*. Elsevier Academic press.
30. Pollack A. E., & Fink J. S., (1996). Synergistic interaction between an adenosine antagonist and a D1 dopamine agonist on rotational behavior and striatal c-Fos induction in 6-hydroxydopaminelesioned rats. *Brain Res.*, **743**: 124-130.
31. Pollak P., Benabid A. L., Gross C., Gao D. M., Laurent A., Benazzouz A., Hoffmann D., Gentil M., & Perret J. (1993). Effects of the stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson disease. *Rev. Neurol. (Paris)*, **149**: 175-176.

32. Quadros I. M. H., & Miczek K. A., (2009) Two modes of intense cocaine bingeing increased persistence after social defeat stress and increased rate of intake due to extended access conditions in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 206:109–120
33. Rodriguez-Oros M. C., Obeso J. A., Lang A. E., Houeto J. L., Pollak P., Rehnacrona S., Kulisevsky J., Albanese A., Volkmann J., Hariz M. I., Quinn N. P., Speelman J. D., Guridi J., Zamarbide I., Gironell A., Molet J., Pascual-Sedano B., Pidoux B., Bonnet A. M., Agid Y., Xie J., Benabid A. L., Lozano A. M., Saint-Cyr J., Romito L., Contarino M. F., Scerrati M., Fraix V., & Van Blercom N., (2005). Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: a multicentre study with 4 years follow-up. *Brain*, **128**: 2240-2249.
34. Rouaud, T., Lardeux, S., Panayotis, N., Paleressompoulle, D., Cador, M., & Baunez, C. (2010). Reducing the desire for cocaine with subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **107**(3).
35. Solomon R. L., Corbit J. D., (1974). An opponent-process theory of motivation. I. Temporal dynamics of affect. *Psychol. Rev.*, **81**(2):119-45.
36. Simon N. W., Beas B. S., Montgomery K. S., Haberman R. P., Bizon J. L., & Setlow B., (2013). Prefrontal cortical–striatal dopamine receptor mRNA expression predicts distinct forms of impulsivity. *Eur. J. Neurosci.*, **37**(11): 1779-1788.
37. Vanderschuren L. J., & Everitt B. J., (2004). Drug seeking becomes compulsive after prolonged cocaine self-administration. *Science*, **305**: 1017–1019.
38. Wee S., Mandyam C. D., Lekic D. M., & Koob G. F., (2008). Alpha 1-noradrenergic system role in increased motivation for cocaine intake in rats with prolonged access. *Eur Neuropsychopharmacol*, **18**: 303–311.
39. Wolf M. E., (2002). Addiction: making the connection between behavioral changes and neuronal plasticity in specific pathways. *Mol. Interv.*, **2**(3):146-57.
40. Winstanley C. A., Baunez C., Theobald D. E., Robbins T. W., (2005). Lesions to the subthalamic nucleus decrease impulsive choice but impair autoshaping in rats: the importance of the basal ganglia in Pavlovian conditioning and impulse control. *Eur. J. Neurosci.*, **21**(11): 3107-16.

4. Effet de la lésion du NST et de l'administration de cocaïne sur les comportements de types anxieux mesurés sur un labyrinthe en croix surélevé chez le rat

C. R. Cohen, Y. Pelloux, E. Breysse, P. De Saint-Blanquat, A.-H. Clair, C. Baunez

4.1. Introduction

L'état anxieux observé lors du sevrage de la cocaïne est connu pour favoriser la recherche intempestive de la drogue par la personne dépendante pour réduire cet état anxieux (Koob *et al.*, 1993 ; Koob et LeMoal, 2001 ; Koob et Kreek, 2007). Chez le rat, dans un test de labyrinthe en croix surélevé (LCS) qui permet d'observer l'évitement d'un bras anxiogène et l'approche d'un bras sécurisé, la cocaïne produit des effets à la fois anxiolytiques et anxiogènes en fonction de la dose injectée. La cocaïne a des effets anxiolytiques si elle est administrée 10 à 15 minutes avant le début du test, à la dose de 15mg/kg i.p., mais n'a pas d'effet à des doses inférieures, et n'a pas d'effet lorsque les injections sont réalisées 30 à 35 minutes avant le début du test (Müller *et al.*, 2008). Egalement, à la dose de 10mg/kg, la cocaïne a des effets anxiogènes chez des rats non anxieux et n'a pas d'effet chez des rats anxieux (catégorisés en fonction de leur niveau d'activité exploratoire) (Rogerio *et al.*, 1992).

La lésion du NST ne semble pas entraîner d'effet anxiogène ou anxiolytique sur un labyrinthe en croix surélevé (LCS) (Klein *et al.*, 2010). Néanmoins, la lésion du NST diminue la préférence de place pour la cocaïne et diminue la motivation à travailler pour obtenir de la cocaïne dans un test de ratio progressif (Baunez *et al.*, 2005). D'autre part, la lésion du NST diminue l'auto-administration de cocaïne dans les tests de dose-réponse, ce qui suggère une diminution de l'effet renforçant de la cocaïne chez ces rats (Baunez *et al.*, 2005). Ainsi, l'association de la lésion du NST à la prise de cocaïne aurait pu moduler le caractère anxiogène de la drogue à la dose utilisée (10mg/kg i.p.) dans ces tests (Baunez *et al.*, 2005).

Afin de vérifier si la lésion du NST augmente le caractère anxiogène de la cocaïne, les comportements de rats ont été mesurés sur un LCS après une première injection de cocaïne et après 4 injections de cocaïne, comme dans les conditions du test de préférence de place (PPC) (Baunez *et al.*, 2005). La dose de cocaïne utilisée (10mg/kg i.p.) a été choisie pour reproduire les conditions de test de PPC (Baunez *et al.*, 2005). Ainsi, nous avons pu observer les effets séparés et conjoints de la lésion du NST et de la cocaïne sur les comportements, ainsi que les effets d'une seule injection ou de plusieurs injections de cocaïne. La condition d'administration répétée de cocaïne, qui réplique la condition utilisée dans les tests de PPC par Baunez et ses

collaborateurs (2005), permettra donc de vérifier si la diminution de la préférence pour la cocaïne des rats porteurs d'une lésion du NST est liée à un effet anxiogène de la cocaïne.

4.2. Méthode

4.2.1. Animaux

Des rats Long-Evans (Janvier, Genest-Saint-Isle, n=84) pesant 260 à 290 grammes à l'arrivée au laboratoire étaient logés par paires dans des boîtes en plexiglas transparentes (42 x 26.5 x 18.5 cm). Les rats étaient soumis à un éclairage en cycle nyctéméral de 12 heures (allumage des lumières : 7-19h), et nourris et abreuvés *ad libitum*, sauf pendant les sessions expérimentales.

4.2.2. Chirurgie

Les rats ont été anesthésiés avec de la kétamine (Imalgène 1000, 100mg/kg) et de la médétomidine (domitor, 0.3mg/kg) injectées par voie intramusculaire. Ils ont été placés dans un appareil stéréotaxique (Kopf apparatus) et ont reçu une injection bilatérale d'acide iboténique (9.4µg/µl (53nM)) ou de son véhicule (tampon phosphate ; 0.1 M). Les coordonnées du NST prises par rapport au bregma étaient les suivantes (en mm, avec barre de gueule fixée à -3,3mm) : antéropostériorité (AP) : -3.8, latéralité (L) : ±2.4, et dorsoventralité (DV) : -8.35 par rapport au crâne (Paxinos and Watson, 2007). Le volume injecté était de 0,5µl par côté durant 3min *via* un injecteur bilatéral de 0,3 mm de diamètre et connecté à une seringue Hamilton de 10µl fixée sur une micropompe. A la fin de l'injection, l'injecteur était laissé en place 5min. pour permettre la diffusion de l'acide iboténique dans le NST. La suture du crâne était ensuite réalisée à l'aide d'agrafes.

4.2.3. Matériel

Un LCS à quatre bras en bois, peint en gris mat, a été utilisé. Chaque bras était long de 50cm et large de 10cm et la surface de la partie centrale du dispositif était de 10 cm². Deux des bras étaient confinés entre deux parois de 30 cm tandis que les deux autres restaient ouverts. Le labyrinthe était élevé à 1m du sol. La lumière était projetée sur le plafond afin d'éclairer indirectement le labyrinthe. Le labyrinthe était entouré d'un rideau blanc opaque à environ 30cm de distance des extrémités. Un système vidéo était fixé au plafond au-dessus du dispositif.

4.2.4. Procédure comportementale

Les expériences ont été conduites pendant la phase nocturne du cycle nycthéméral. 10-15 jours après la chirurgie et pendant la semaine qui précédait les tests, les rats ont été manipulés 3 fois dans l'animalerie et 2 fois dans la salle d'attente adjacente à la salle des tests. Les rats ont été placés dans la salle d'attente deux heures avant le début des tests. Toutes les injections avaient lieu dans la salle d'attente 10min avant le test. Le test de LCS durait 5 minutes.

L'évitement des bras ouverts anxiogènes ou leur approche et l'approche des bras fermés (sûrs) se déduisent par la mesure des temps passés dans chaque bras (Pellow *et al.*, 1985 ; Hogg, 1996 ; Wall *et al.*, 2001 ; Walf, 2007). La mesure des temps minute par minute permet également d'observer un effet d'habituation aux différents lieux du dispositif conduisant les rats à se positionner de plus en plus longtemps dans les bras sécurisés (Carobrez *et al.*, 2005 ; Stern *et al.*, 2008) (cf. **4.3.2d**). Lorsque les rats étaient testés deux fois sur le labyrinthe, les sessions se tenaient à deux semaines d'intervalle.

Une première expérience a été conduite chez des rats n'ayant pas reçu d'injection (groupe NST : n= 7 ; groupe contrôle : n= 8) (cf. **4.3.2a**). Les rats ont passé deux fois le test à deux semaines d'intervalle.

Une seconde expérience a été conduite chez des rats lésés ou contrôles ayant reçu une injection intra péritonéale de 10mg/kg de cocaïne 10-15 minutes avant le début du test (groupe NST : n=9 ; groupe contrôle : n=7) ou de solution saline (NaCl) (groupe NST: n=8 ; groupe contrôle : n=6). (cf. **4.3.2b**) Les rats ont ensuite été soumis à un second passage sur le LCS à deux semaines d'intervalle. Avant ce second passage, les rats ont reçu en alternance une injection de cocaïne ou de NaCl tous les jours pendant 6 jours, ainsi que le jour du test, répliquant ainsi la condition d'administration de cocaïne utilisée dans le test de PPC (Baunez *et al.*, 2005). Les groupes auparavant distingués par la substance administrée (NaCl vs. cocaïne) ont été respectés lors du second passage du test.

Une troisième expérience a été conduite chez des rats ayant reçu un total de quatre injections de cocaïne ou de NaCl (suivant le même planning que lors du second passage de la deuxième expérience), mais n'ayant été testés sur le LCS qu'après ces injections (groupe cocaïne, groupe NST : n=9 ; groupe contrôle : n=9 ; groupe NaCl, groupe NST : n=11 ; groupe contrôle : n=8) (cf. **4.3.2d**).

4.2.5. Drogue

La cocaïne (Coop pharmaceutique) était préparée dans une solution saline (NaCl, 0,9%). La dose choisie de 10 mg/kg se réfère à la dose utilisée dans les études précédentes en PPC (Baunez *et al.*, 2005 ; Rouaud, Lardeux *et al.*, 2010).

4.2.6. Projection et pistage vidéo

Le comportement des rats était enregistré à l'aide d'une camera vidéo placée au dessus du labyrinthe. Un logiciel (ViewPoint Application) était utilisé pour recueillir les mesures suivantes : le temps passé, le nombre d'entrées, la distance parcourue dans les bras ouverts, les bras fermés et la partie centrale du labyrinthe. Le nombre de postures étirées d'attentes était recueilli grâce aux observations des expérimentateurs. Ces postures se définissent par une inhibition motrice et un avancement de la partie antérieure du rat en direction du stimulus aversif (les bras ouverts).

4.2.7. Analyse histologique

A la fin de l'expérience, tous les rats ont été décapités. Les cerveaux étaient retirés et congelés dans de la glace carbonique et maintenus à -80°C, pour ensuite être tranchés à l'aide d'un cryostat. Des sections frontales de 30 µm d'épaisseur au niveau du NST ont ensuite été montées sur des lames gélatinées et colorées au Crésyl violet pour évaluer la localisation et l'étendue de la lésion.

4.2.8. Analyse des résultats et statistique

Une analyse de la variance (ANOVA) à mesures répétées (MR) a été utilisée pour déterminer la significativité des différences intergroupes sur les mesures recueillies (temps passé, nombre d'entrées, distance parcourue, postures d'attente étirées) en fonction du test (1^{er} passage vs. 2^{ème} passage) pour les premières et deuxième expériences, et en fonction de la substance injectée (NaCl vs. cocaïne) pour la deuxième expérience. Pour la troisième expérience, une ANOVA à 2 facteurs a été utilisée pour analyser les différences intergroupes. Une analyse *a posteriori* a été réalisée lorsqu'un effet d'interaction était significatif grâce à des tests t non-appariés et appariés afin de vérifier les effets de la substance et de la lésion ou non du NST sur chaque mesure lors des premiers et seconds passages du test.

De plus, l'étude de la dynamique des effets de la cocaïne sur le temps passé dans les bras ouverts a été permise par la segmentation minute par minute des temps recueillis. Une ANOVA à mesures répétées (ANOVA MR) à trois facteurs a permis d'analyser l'effet du nombre d'injections administrées (unique vs. répétée), de la substance injectée (NaCl vs. cocaïne) et de la lésion du NST. L'analyse a été complétée par des tests t appariés afin de vérifier l'évolution des performances au cours des minutes du test pour chaque groupe. Puis, chaque minute était soumise à une ANOVA à trois facteurs (nombre d'injections, substance injectée et lésion ou non du NST). Lorsque l'effet d'un des facteurs, ou de son interaction avec un ou tous les facteurs, était significatif, une analyse à postériori grâce à des tests t non appariés était conduite pour vérifier la présence de cet effet sur les comparaisons prises unes à unes, de chaque groupe.

4.3. Résultats

4.3.1. Histologie

Seuls les rats qui présentaient une lésion étendue dans le NST ont été gardés pour l'analyse des résultats. Deux rats contrôles ont été écartés du fait qu'ils présentaient des lésions mécaniques au niveau du NST.

4.3.2. Résultats comportementaux

a. Effet de la lésion du NST dans le LCS lors d'un premier passage et lors de la répétition du test :

Les animaux lésés ont passé autant de temps que les animaux contrôles dans les bras ouverts (BO), les bras fermés (BF) et le centre (C) du dispositif (ANOVA MR, effet lésion : $F(1, 12) = 0,576$ (n. s.) ; $0,138$ (n. s.) ; $0,047$ (n. s.), pour les BO, les BF et le C, respectivement). De plus, la répétition de l'expérience lors d'un second passage sur le labyrinthe permet d'observer que tous les rats ont passé moins de temps dans les bras ouverts (« BO ») et dans le centre du dispositif et plus de temps dans les bras fermés (« BF ») lors du second passage (ANOVA MR, effet passage : $F(1, 12) = 29,563$ ($p < 0,001$) ; $21,543$ ($p < 0,001$) ; $7,149$ ($p < 0,05$), pour les BO, les BF et le C, respectivement) (**fig. 4.1**).

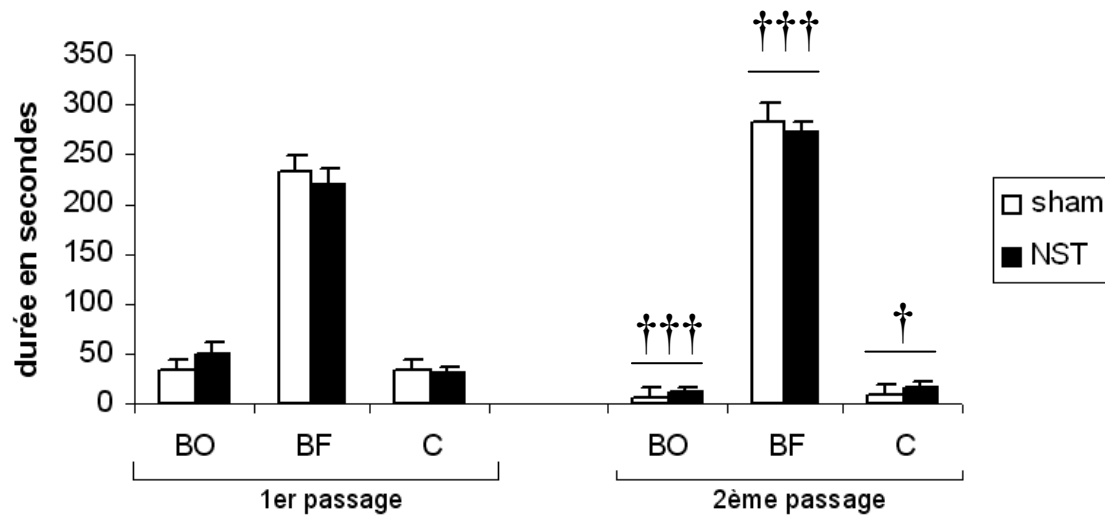


Figure 4.1. Effet de la lésion du NST et de la répétition du test sur le temps passé dans chaque bras du labyrinthe en croix surélevé (LCS) (BO : bras ouverts ; BF : bras fermés ; C : centre du dispositif) (groupe « sham » (contrôle), n=8 ; groupe « NST », n=6). †, ††† : $p < 0,05$ et $0,001$, respectivement, comparaison par rapport au premier passage.

Aucun effet de la lésion n'a été observé sur la mesure du nombre d'entrées effectuées dans chaque bras du labyrinthe (ANOVA MR, effet lésion : $F(1, 12) = 0,13$ ($p > 0,05$) ; $0,018$ ($p > 0,05$) ; $0,037$ ($p > 0,05$), pour les BO, les BF et le C, respectivement). Le nombre d'entrées effectuées en moyenne dans les BO a diminué lors du second passage sur le labyrinthe (ANOVA MR, effet passage : $F(1, 12) = 39,213$; $p < 0,0001$) (**fig. 4.2**). La mesure du nombre d'entrées dans les autres bras (BF et C) ne présentait pas de différence d'un passage à l'autre (ANOVA MR, effet passage $0,430$ (n. s.) ; $1,293$ (n. s.), pour les BF et le C, respectivement).

De façon intéressante, on observe une diminution du nombre d'entrée effectuée lors du second passage chez les lésés, mais pas chez les contrôles (ANOVA MR, effet d'interaction lésion * passage : $F(1, 12) = 9,831$; $p < 0,01$). Les analyses *a posteriori* confirment que le groupe contrôle effectue un nombre d'entrée équivalent d'un test à l'autre (n. s.), alors que les rats du groupe NST effectuent moins d'entrées lors du second passage du test ($p < 0,0001$) (**fig. 4.2**). De plus, lors du second passage, le groupe NST a effectué moins d'entrées que le groupe contrôle ($p < 0,05$).

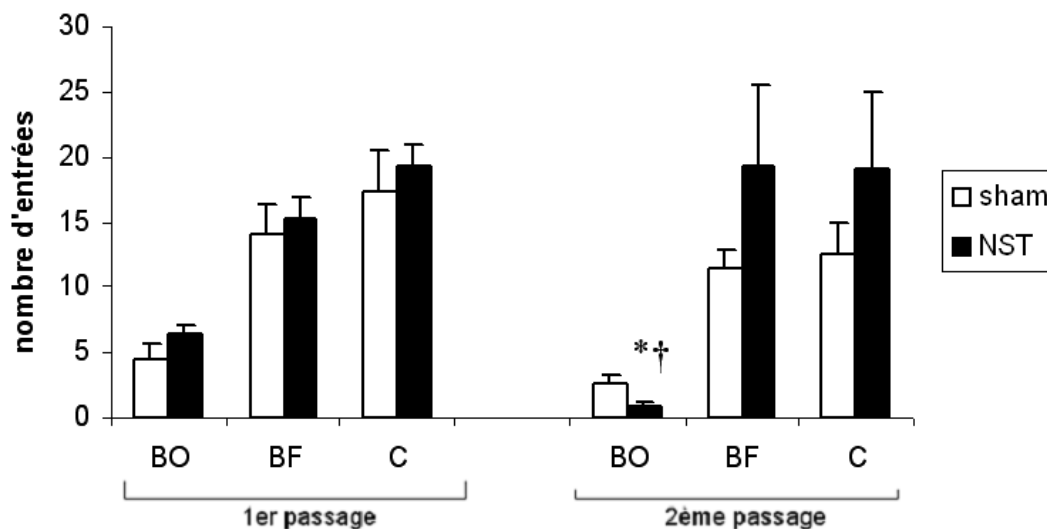


Figure 4.2. Effet de la lésion du NST et du passage sur le nombre d'entrées dans chaque bras du labyrinthe en croix surélevé (LCS) (BO : bras ouverts ; BF : bras fermés ; C : centre du dispositif) (groupe « sham » (contrôle), n=8 ; groupe « NST », n=6). * : $p < 0,05$, comparaison par rapport au groupe contrôle, † : $p < 0,05$, comparaison par rapport au premier passage.

Aucun effet de la lésion n'a été observé sur la mesure de la distance parcourue sur le labyrinthe entier (i.e. « Entier ») et dans chaque bras du labyrinthe lors du premier passage du test (**fig. 4.3**). Toutefois, alors que les rats contrôles se déplaçaient autant dans le labyrinthe entier d'un passage à l'autre sur le test, les rats lésés présentaient une modification de la distance parcourue lors du second passage (ANOVA MR : effet d'interaction lésion * passage : $F(1, 12) = 8,470$; $p < 0,05$). Toutefois, lors du second passage du test, les rats NST et contrôle parcouraient une distance équivalente (n. s.). L'effet d'interaction apparaît car les rats NST parcouraient moins de distance que les rats contrôle lors du premier passage du test ($p < 0,05$). Néanmoins, l'analyse *a posteriori* indique que ni le groupe contrôle, ni le groupe NST ne présentent de modification de la distance parcourue en fonction du passage (n. s.).

Aucun effet de la lésion n'est observé sur la distance parcourue quel que soit les bras du LCS (ANOVA MR, effet lésion 0,01 (n. s.) ; 1,911 (n. s.) ; 0,213 (n. s.), pour les BO, les BF et le C, respectivement). Néanmoins, alors que les rats contrôles se déplaçaient autant dans les BF d'un passage à l'autre sur le test, les rats lésés présentaient une modification de la distance parcourue lors du second passage (ANOVA MR, effet d'interaction lésion * passage : $F(1, 12) = 5,198$;

$p<0,05$). La lésion a diminué la distance parcourue dans les BF lors du premier passage du test ($p<0,05$), mais pas lors du second passage (n. s.).

Lors du second passage du test, les rats parcourent moins de distance que lors du premier passage dans les BO et les BF (ANOVA MR, effet passage : $F(1, 12)=24,730$ ($p<0,001$) ; 6,233 ($p<0,05$), pour les BO et les BF, respectivement) (**fig. 4.3**). Cependant, l'analyse *a posteriori* ne montre aucune différence en fonction du passage sur la distance parcourue sur ces bras, ni chez les contrôles (n. s.), ni chez les NST (n. s.).

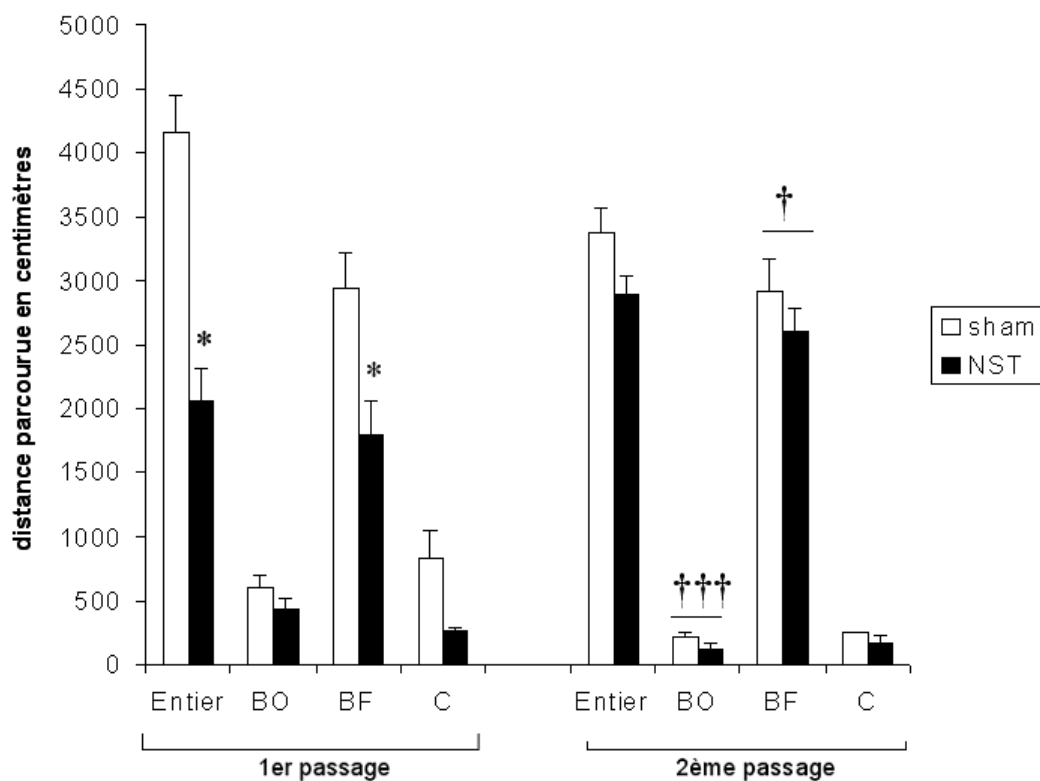


Figure 4.3. Effet de la lésion du NST et du passage sur la distance parcourue sur l'intégralité du labyrinthe (i.e. « Entier ») et dans chaque bras du labyrinthe en croix surélevé (LCS) (BO : bras ouverts ; BF : bras fermés ; C : centre du dispositif) (groupe « contrôle », $n=8$; groupe « NST », $n=6$). * : $p<0,05$, comparaison au groupe contrôle. †, ††† : $p<0,05$ et 0,001, respectivement, comparaison au premier passage.

Aucun effet de la lésion n'est observé sur le nombre de postures étirées d'attente effectuées vers les BO au cours du premier passage du test (ANOVA, effet de la lésion : $F(1, 12)=0,378$; n. s.) (données non illustrées).

b. Effet de la lésion du NST sur les effets induits par la première (premier passage) et la quatrième injection (second passage) dans le LCS :

Aucun effet de la lésion du NST n'a été observé sur la mesure du temps passé dans chaque bras du labyrinthe (ANOVA MR, effet lésion $F(1, 20) = 0,034$ (n. s.) ; $0,179$ (n. s.) ; $0,621$ (n. s.), pour les BO, les BF et le C, respectivement). L'injection de cocaïne n'a pas eu d'effet sur le temps passé dans les BO (ANOVA MR, effet drogue : $F(1, 20) = 2,5$; n. s.). L'effet de la drogue est observé dans les BF (ANOVA MR, effet drogue : $F(1, 20) = 8,674$; $p < 0,01$) et dans le C (ANOVA MR, effet drogue : $F(1, 20) = 21,167$; $p < 0,001$). L'injection de cocaïne diminue le temps passé dans les BF et augmente le temps passé dans le C, quel que soit le groupe.

De plus, lors du second passage, les rats passaient moins de temps dans les BO, quel que soit le groupe (ANOVA MR, effet passage : $F(1, 20) = 9,025$; $p < 0,01$) mais ce le temps de passé dans BF et le C restait équivalent d'un passage à l'autre (ANOVA MR, effet passage : $F(1, 20) = 2,991$ (n. s.) ; $0,380$ (n. s.), pour les BF et le C, respectivement) (**fig. 4.4**).

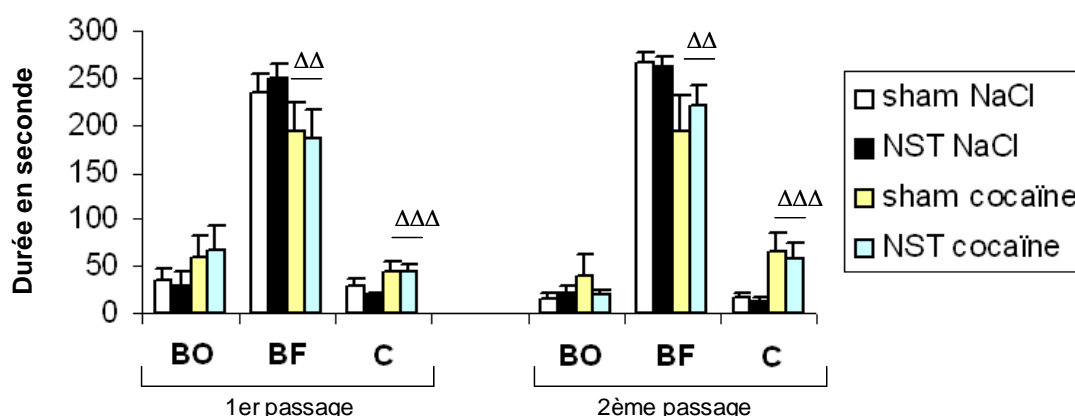


Figure 4.4. Effet de la lésion du NST, de l'administration d'une ou quatre injections de cocaïne, et du passage sur le temps passé dans chaque bras du labyrinthe en croix surélevé (LCS) (BO : bras ouverts ; BF : bras fermés ; C : centre du dispositif) (groupe « sham (contrôle) NaCl », $n=6$; groupe « sham (contrôle) cocaïne », $n=6$; groupe « NST NaCl », $n=6$; groupe « NST cocaïne », $n=6$). $\Delta\Delta$, $\Delta\Delta\Delta$: $p < 0,01$ et $0,001$, respectivement, comparaison aux groupes « NaCl ».

Aucun effet des groupes n'a été observé sur la mesure du nombre d'entrées dans les BO, les BF ou le C (ANOVA MR, effet lésion : $F(1, 20) = 0,053$ (n. s.) ; $0,458$ (n. s.) ; $0,335$ (n. s.), pour les BO, les BF et le C, respectivement).

L'injection de cocaïne a augmenté le nombre d'entrées effectuées dans les BO et le C (ANOVA MR, effet drogue : $F(1, 20) = 4,374$ ($p < 0,05$) ; $7,231$ ($p < 0,05$), pour les BO et le C,

respectivement), mais n'avait pas d'effet sur le temps passé dans les BF (ANOVA MR, effet drogue : $F(1, 20)=3,938$; n. s.).

De plus, lors du second passage, les rats effectuaient moins d'entrées dans les BO, les BF et le C, quelque soit le groupe. Un effet du passage du test est observé dans les BO (ANOVA MR, effet passage : $F(1, 20)=4,821$ ($p<0,05$) ; $14,453$ ($p<0,01$) ; $14,880$ ($p=0,001$), pour les BO, les BF et le C, respectivement) (**fig. 4.5**).

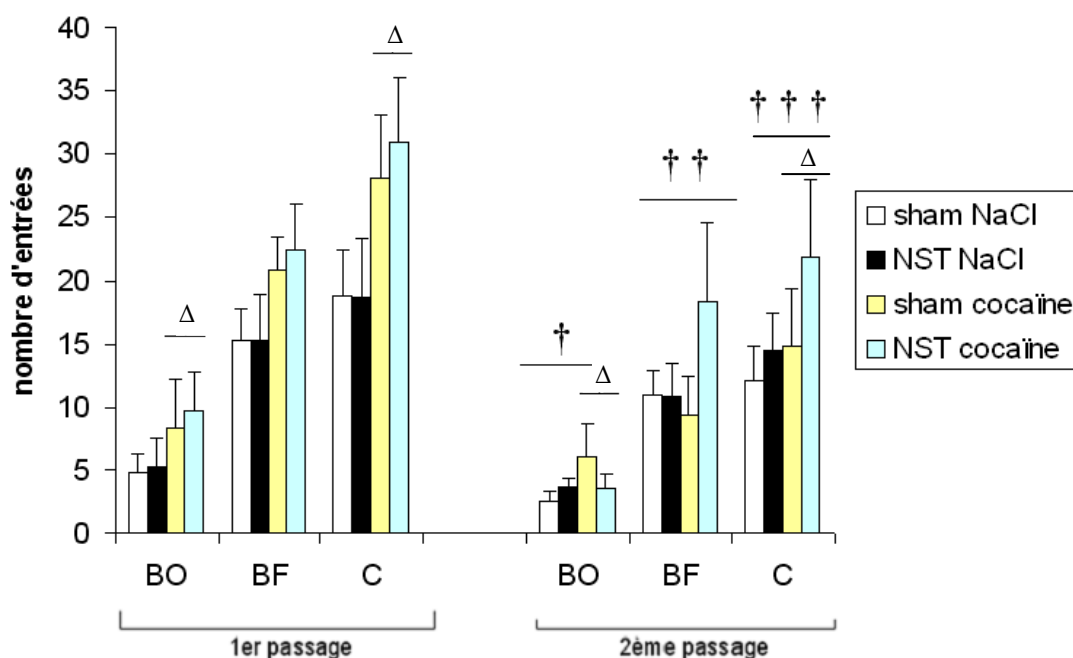


Figure 4.5. Effet de la lésion du NST, de l'administration d'une ou quatre injections de cocaïne et du passage sur le nombre d'entrées dans chaque bras du labyrinthe en croix surélevé (LCS) (BO : bras ouverts ; BF : bras fermés ; C : centre du dispositif) (groupe « sham (contrôle) NaCl », $n=6$; groupe « sham (contrôle) cocaïne », $n=6$; groupe « NST NaCl », $n=6$; groupe « NST cocaïne », $n=6$). Δ : $p<0,05$, comparaison aux groupes « NaCl ». \dagger , $\dagger\dagger$, $\dagger\dagger\dagger$: $p<0,05$, $0,01$ et $0,001$, respectivement, comparaison au premier passage.

Aucun effet des groupes n'est observé sur la distance parcourue, quelle que soit la partie observée du labyrinthe (ANOVA MR, effet lésion: $F(1, 20)= 0,58$ (n. s.) ; $0,005$ (n. s.) ; $0,061$ (n. s.) ; $0,035$ (n. s.), pour le labyrinthe entier (Entier), les BO, les BF et le C, respectivement) (**fig. 4.6**). Aucun effet de la substance injectée n'est observé dans le labyrinthe entier, les BO ou les BF (ANOVA MR, effet drogue : $F(1, 20)= 0,532$ (n. s.) ; $1,809$ (n. s.) ; $1,248$ (n. s.) pour l'Entier, les BO et les BF, respectivement). Mais, l'effet de la cocaïne a

augmenté la distance parcourue dans le C (ANOVA MR, effet drogue : $F(1, 20)=11,290$; $p<0,01$).

Les rats passaient moins de temps dans les BO lors du second passage du test (ANOVA MR, effet passage : $F(1, 20)=8,699$; $p<0,01$) (**fig. 4.6**), mais les temps passés dans l'Entier, les BF et le C restaient équivalents d'un passage du test à l'autre (ANOVA MR, effet passage : $F(1, 20)=2,549$ (n. s.) ; $0,019$ (n. s.) ; $1,185$ (n. s.), pour l'Entier, les BF et le C, respectivement).

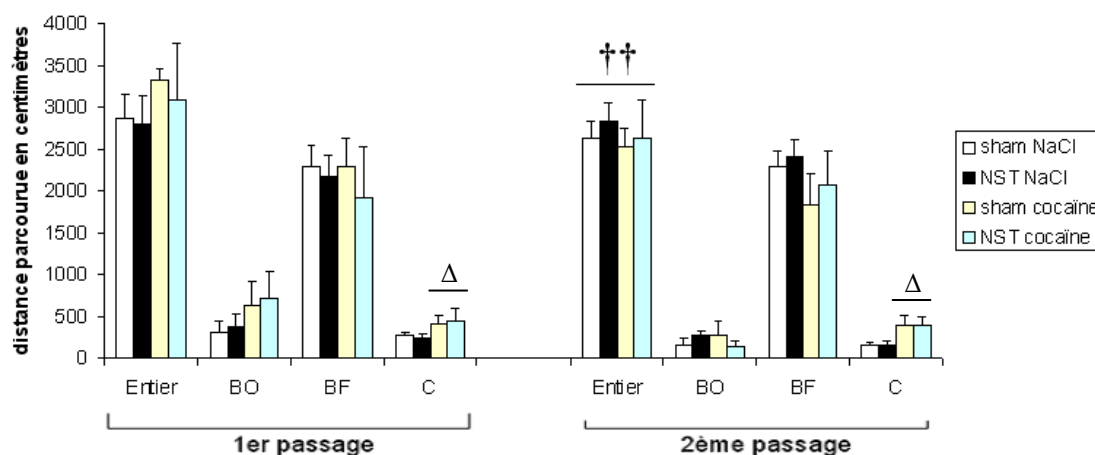


Figure 4.6. Effet de la lésion du NST, de l'administration d'une ou quatre injections de cocaïne et du nombre de passages sur la distance parcourue sur l'intégralité du labyrinthe (i.e. « Totale ») et dans chaque bras du labyrinthe en croix surélevé (LCS) (Entier : labyrinthe entier ; BO : bras ouverts ; BF : bras fermés ; C : centre du dispositif) (groupe « sham (contrôle) NaCl », $n=6$; groupe « sham (contrôle) cocaïne », $n=6$; groupe « NST NaCl », $n=6$; groupe « NST cocaïne », $n=6$). Δ : $p<0,05$, comparaison aux groupes « NaCl ». $\dagger\dagger$: $p<0,01$, comparaison au premier passage.

La lésion n'a pas modifié le nombre de postures étirées d'attente effectuées vers les BO (ANOVA MR, effet lésion : $F(1, 20)=1,043$; n. s.). Par contre, la cocaïne augmente le nombre de postures étirées d'attente effectuées (ANOVA MR, effet drogue : $F(1, 20)=8,619$; $p<0,01$), sans modification de cet effet d'un passage du test à l'autre (ANOVA MR, effet passage : $F(1, 20)=2,957$; n. s.) (**fig. 4.7**).

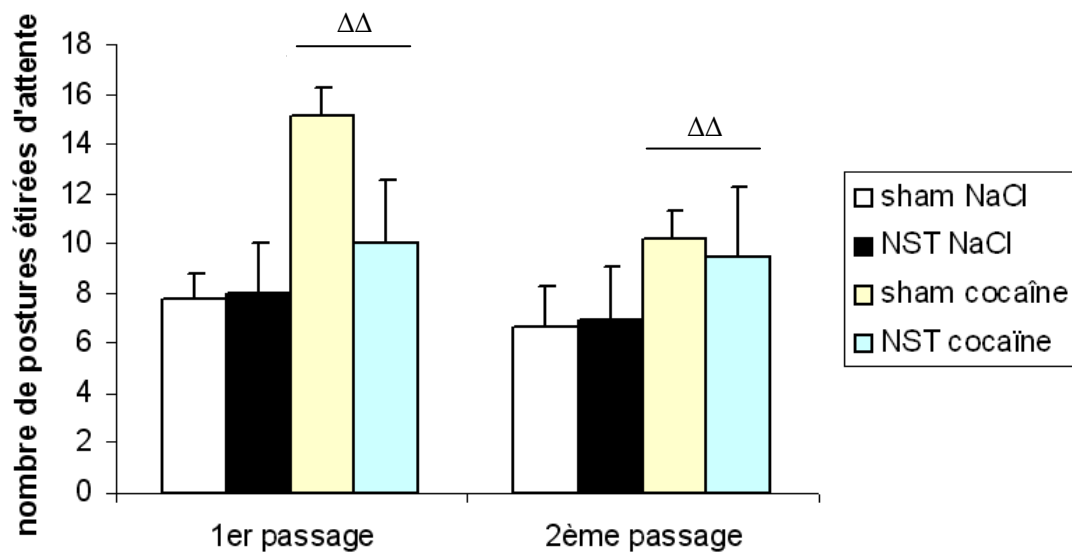


Figure 4.7. Nombre de postures étirées effectuées en fonction du groupe vers les bras ouverts au cours du premier passage du test. $\Delta\Delta$: $p < 0,01$, comparaison aux groupes « NaCl ». (groupe « sham (contrôle) NaCl », $n=6$; groupe « sham (contrôle) cocaïne », $n=6$; groupe « NST NaCl », $n=6$; groupe « NST cocaïne », $n=6$). Δ : $p < 0,05$, comparaison aux groupes « NaCl ». $\dagger\dagger$: $p < 0,01$, comparaison au premier passage.

c. Effet de la lésion du NST sur l'effet induit par des injections répétées de cocaïne dans le LCS :

Aucun effet des groupes n'est observé sur le temps passé en moyenne dans chaque bras du labyrinthe (ANOVA, effet lésion : $F(1, 27) = 1,417$ (n. s.) ; $0,454$ (n. s.) ; $0,325$ (n. s.), pour les BO, les BF et le C, respectivement. Egalement, aucun effet de la cocaïne n'est observé sur le temps passé en moyenne dans chaque bras du labyrinthe (ANOVA, effet drogue : $F(1, 27) = 0,204$ (n. s.) ; $0,993$ (n. s.) ; $2,566$ (n. s.), pour les BO, les BF et le C, respectivement) (**fig. 4.8**).

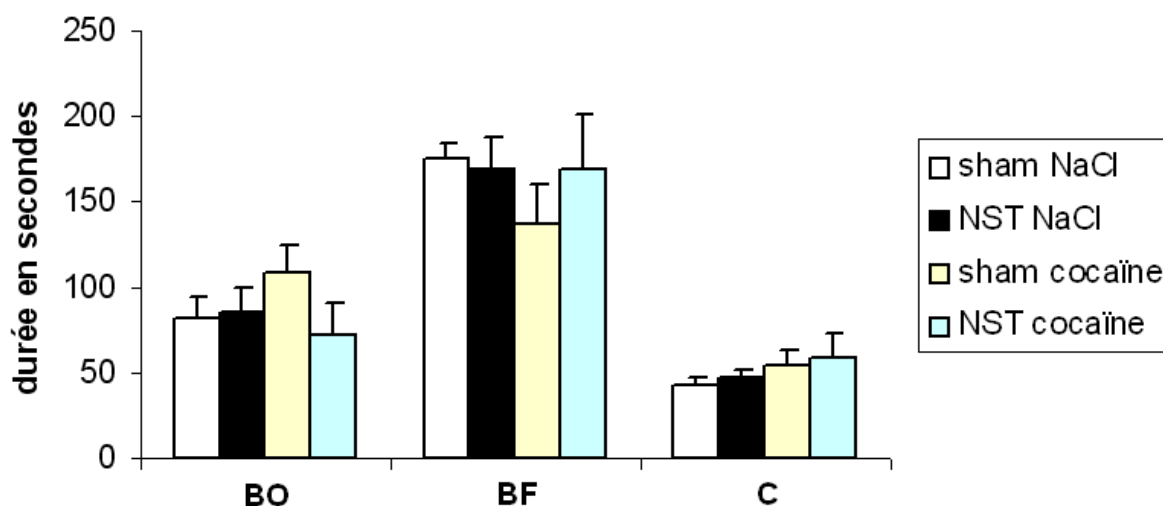


Figure 4.8. Effet de la lésion du NST et de l'administration de 4 injections de cocaïne (10mg/kg), au cours des 6 jours qui précèdent le test et 10min avant le test, sur le temps passé dans chaque bras du labyrinthe en croix surélevé (LCS) (BO : bras ouverts ; BF : bras fermés ; C : centre du dispositif) (groupe « contrôle NaCl », n=9 ; groupe « contrôle cocaïne », n=8 ; groupe « NST NaCl », n=8 ; groupe « NST cocaïne », n=6).

La lésion du NST diminue le nombre d'entrées effectuées au centre (ANOVA, effet lésion : $F(1, 27)=5,861$; $p<0,05$), mais pas dans les BO, ni dans les BF (ANOVA, effet lésion : $F(1, 27)=3,472$ (n. s.) ; $0,069$ (n. s.), pour les BO et les BF, respectivement) (**fig. 4.9**). La cocaïne diminue quant à elle le nombre d'entrées effectuées dans les BF, quel que soit le groupe (ANOVA, effet drogue : $F(1, 17)=7,548$; $p<0,05$), sans modifier le nombre d'entrées effectuées dans les BO, ni le C (ANOVA, effet drogue : $F(1, 27)=2,779$ (n. s.) ; $0,02$ (n. s.), pour les BO et le C, respectivement).

Egalement, alors que la cocaïne a entraîné une augmentation du nombre d'entrées effectuées dans le C chez les rats contrôles, la cocaïne a diminué ce nombre d'entrées chez les lésés (ANOVA, effet d'interaction lésion * drogue : $F(1, 27)=5,747$; $p<0,05$). L'analyse *a posteriori* montre qu'aucun effet de la lésion n'est observé chez les rats ayant reçu du NaCl (n. s.). La lésion diminue le nombre d'entrées effectuées au centre chez les rats ayant reçu de la cocaïne ($p<0,05$). Mais, aucun effet de la cocaïne n'est observé pour les rats du groupe contrôle, ni chez les rats du groupe NST sur le nombre d'entrées effectuées au centre (n. s., respectivement pour chaque groupe).

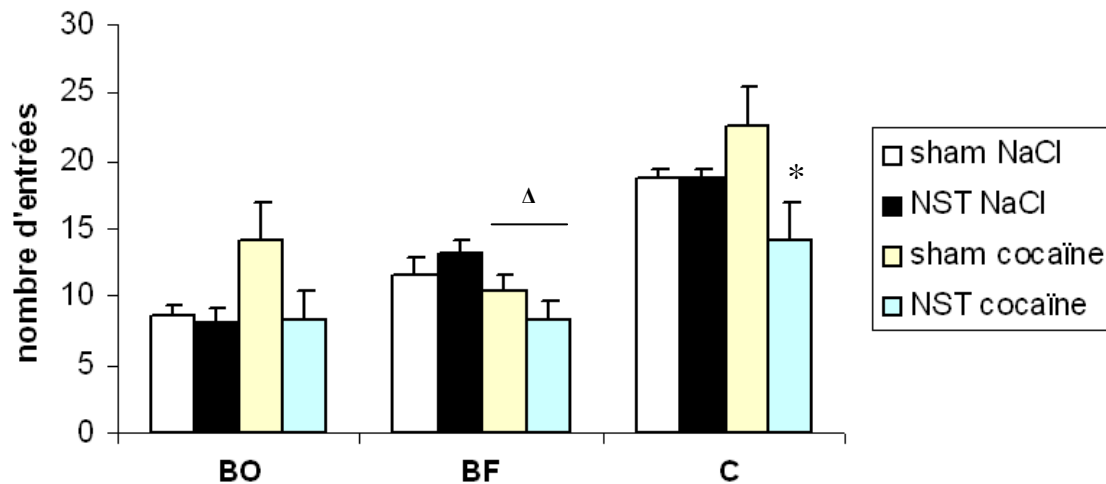


Figure 4.9. Effet de la lésion du NST et de l'administration de 4 injections de cocaïne (10mg/kg), sur le nombre d'entrées dans chaque bras du labyrinthe en croix surélevé (LCS) (BO : bras ouverts ; BF : bras fermés ; C : centre du dispositif) (groupe « contrôle NaCl », n=9 ; groupe « contrôle cocaïne », n=8 ; groupe « NST NaCl », n=8 ; groupe « NST cocaïne », n=6). * : $p < 0,05$, comparaison au groupe « contrôle cocaïne » ; Δ : $p < 0,05$ et $0,01$, respectivement, comparaison aux groupes « NaCl ».

Aucun effet de la lésion du NST n'a été observé sur la distance parcourue en centimètres sur le LCS entier, ni dans les BO, les BF ou le C (ANOVA effet lésion : $F(1, 27)=1,496$ (n. s.) ; $2,534$ (n. s.) ; $0,007$ (n. s.) ; $1,896$ (n. s.), pour l'Entier, les BO, les BF et le C, respectivement) (**fig. 4.10**).

De plus, aucun effet de la cocaïne n'a été observé sur la distance parcourue en centimètres sur le LCS entier, ni dans les BO, les BF ou le C (ANOVA effet drogue : $F(1, 27)=0,206$ (n. s.) ; $0,464$ (n. s.) ; $1,622$ (n. s.) ; $1,897$ (n. s.), pour l'Entier, les BO, les BF et le C, respectivement).

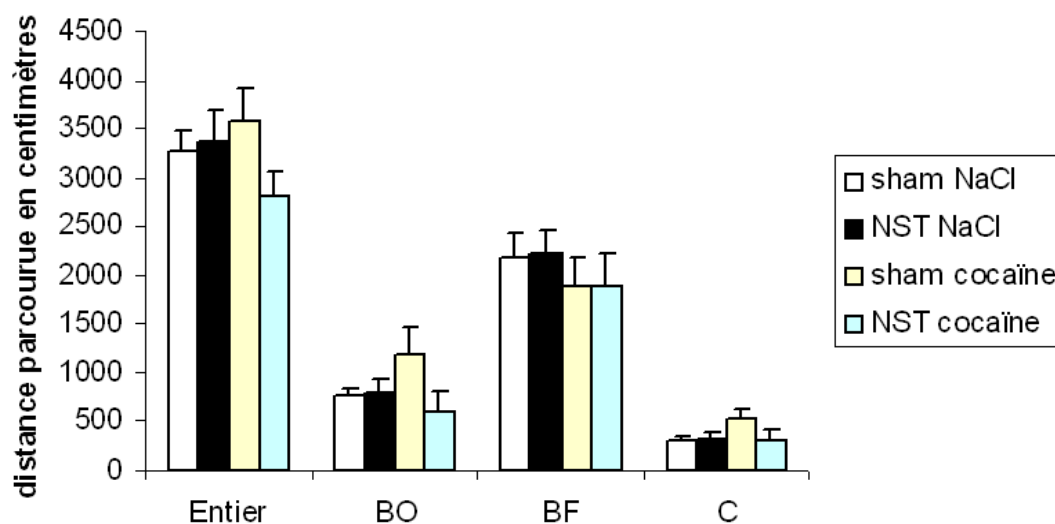


Figure 4.10. Effet de la lésion du NST et de l'administration de 4 injections de cocaïne (10mg/kg) sur la distance parcourue dans le labyrinthe entier (i.e. « Entier ») et dans chaque bras du labyrinthe en croix surélevé (LCS) (BO : bras ouverts ; BF : bras fermés ; C : centre du dispositif) (groupe « contrôle NaCl », n=9 ; groupe « contrôle cocaïne », n=8 ; groupe « NST NaCl », n=8 ; groupe « NST cocaïne », n=6).

Aucun effet de la lésion, ni de la cocaïne, n'est observé sur le nombre de postures étirées d'attente effectuées vers les BO (ANOVA, effet lésion : $F(1, 27)=0,466$; n. s.) (ANOVA, effet drogue : $F(1, 27)=0,74$; n. s.).

d/ Influence de la lésion du NST sur la dynamique des temps passé dans les bras ouverts (comparaison des expériences 2 et 3)

L'étude des mesures du temps passé au cours de chacune des minutes du test donne une indication de la dynamique de l'effet de la cocaïne sur les comportements produits sur le labyrinthe en fonction de la lésion ou non du NST et de la répétition ou non des injections de cocaïne.

Les durées observées dans les BO variaient principalement en fonction du temps (ANOVA MR, effet minutes : $F(4, 180)=25,456$; $p<0,0001$). Les durées passées dans ces bras variaient également en fonction du nombre d'injections administrées (ANOVA MR, effet nombre d'injections : $F(1, 180)=9,772$; $p<0,01$) (**fig. 4.11**).

L'analyse des données de chaque minute, à l'aide de test t apparié pour chaque groupe, montre que le groupe contrôle n'ayant eu qu'une administration de NaCl présente une diminution du temps passé dans les BO dès la 3^{ème} minute ($p<0,05$) (**fig. 4.11a**). Cette diminution persiste sans s'amplifier au cours des 4^{ème} et 5^{ème} minutes du test ($p<0,05$). Également, la répétition des administrations de NaCl a entraîné une diminution du temps passé dans les BO chez les rats contrôles mais, dans ces conditions, cette diminution apparaît dès la 2^{ème} minute du test ($p<0,05$) et s'amplifie au cours de la 3^{ème} minute ($p<0,01$, comparé à la 2^{ème} minute). La diminution persistait chez ces rats aux cours des 4^{ème} et 5^{ème} minutes ($p<0,0001$, comparé à la 1^{ère} minute).

L'administration d'une injection de cocaïne chez les rats du groupe contrôle a également entraîné une diminution du temps passé dans les BO à partir de la 2^{ème} minute ($p<0,05$), diminution qui persiste jusqu'à la 5^{ème} minute du test ($p<0,05$) (**fig. 4.11b**). L'administration répétée de cocaïne a entraîné une diminution du temps passé dans les BO à partir de la 4^{ème} minute ($p<0,001$), diminution qui persiste au cours de la 5^{ème} minute ($p<0,01$).

Chez les animaux du groupe NST ayant reçu une administration de NaCl, aucun changement n'est observé sur les temps passé chaque minute dans les BO (n. s.) (**fig. 4.11c**). Chez les animaux du groupe NST ayant reçu 4 administrations de NaCl, une diminution du temps passé dans les bras ouverts est observé dès la 2^{ème} minute ($p<0,01$) et s'amplifie au cours du temps ($p<0,05$, 3^{ème} et 4^{ème} minute comparée à 2^{ème} minute). Toutefois, lors de la 5^{ème} minute, les rats du groupe NST ayant reçu 4 injections de NaCl retournaient dans les BO autant de temps que lors de la 1^{ère} minute (n. s.).

Chez les rats du groupe NST n'ayant reçu qu'une injection de cocaïne, aucun changement n'est observé sur le temps passé chaque minute dans les BO (n. s.) (**fig. 4.11d**). Lorsqu'ils ont reçu 4 administrations de cocaïne, les rats du groupe NST n'ont présenté une diminution du temps passé dans les BO que lors de la 5^{ème} minute du test ($p<0,05$).

L'étude du temps passé chaque minute dans les BO, a permis d'observer que l'effet du nombre d'injection apparaissait au niveau des 1^{ère}, 2^{ème} et 3^{ème} minutes du test (ANOVA, effet du nombre d'injection : $F(1,45)=6,026$ ($p<0,05$) ; $6,570$ ($p<0,05$) ; $4,358$ ($p<0,05$), pour les 1^{ère}, 2^{ème} et 3^{ème} minutes, respectivement). De plus, la répétition des injections a augmenté du temps passé dans les BO lors de la 1^{ère} minute pour les rats « contrôle NaCl » ($p<0,01$) (**fig. 4.11a**), lors de la 2^{ème} minute pour les rats « contrôle NaCl » et « contrôle cocaïne » ($p<0,01$ et $p=0,0595$, respectivement pour chaque groupe) (**fig. 4.11a, b**) et lors de la 3^{ème} minute pour les rats « contrôle cocaïne » ($p=0,0543$) (**fig. 4.11b**).

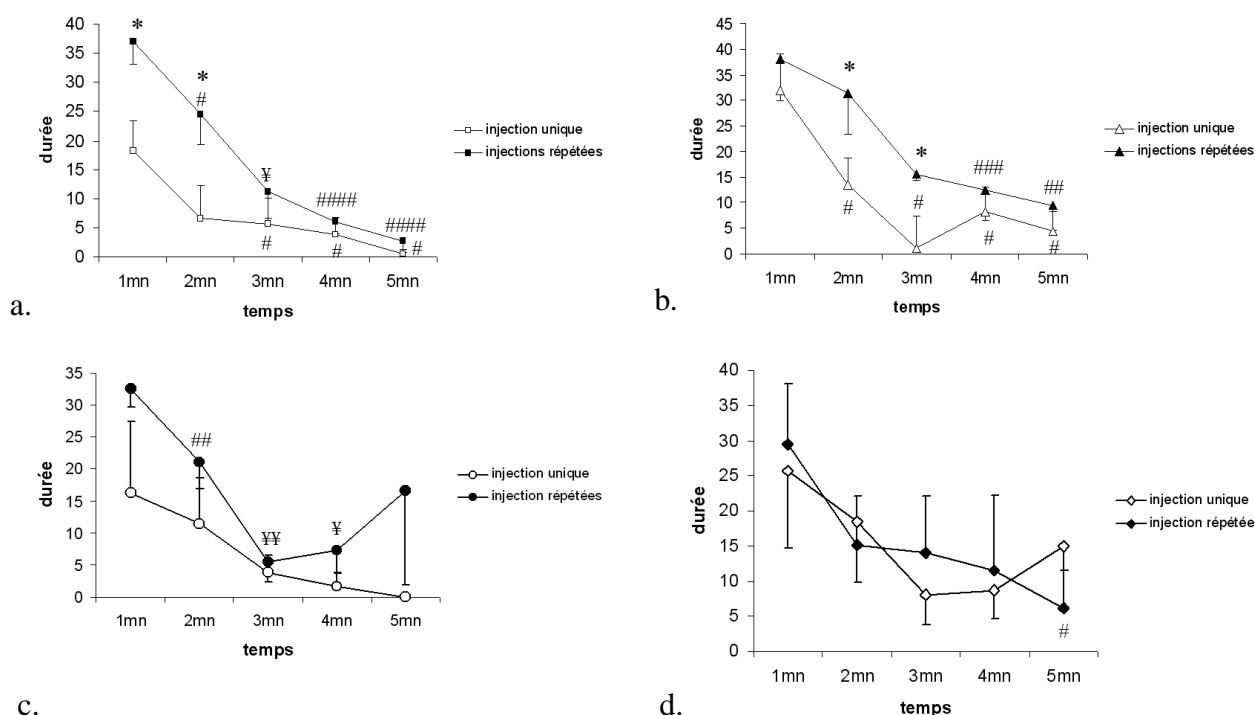


Figure 4.11. Temps passé dans les bras ouverts en fonction de la minute du test observée. **a.** Effet de la répétition des injections de solution saline (NaCl) chez le groupe contrôle (injection unique : courbe à carrés blancs, $n=6$; injection répétées : courbe à carrés noirs, $n=9$) ; **b.** Effet de la répétition des injections de cocaïne chez le groupe contrôle (injection unique : courbe à triangles blancs, $n=6$; injection répétées : courbe à triangles noirs, $n=8$) ; **c.** Effet de la répétition des injections de NaCl chez le groupe NST (injection unique : courbe à ronds blancs, $n=5$; injection répétées : courbe à ronds noirs, $n=8$) ; **d.** Effet de la répétition des injections de cocaïne chez le groupe NST (injection unique : courbe à losanges blancs, $n=5$; injection répétées : courbe à losanges noirs, $n=6$). * : $p<0,05$, comparaison à l'injection unique. #, ##, ###, #### : $p<0,05$, $0,01$, $0,001$ et $0,0001$, respectivement, comparaison intragroupe à la première minute du test. Y, YY : $p<0,05$ et $0,01$, respectivement, comparaison intragroupe à la deuxième minute du test.

4.4. Discussion

Au cours de notre étude, nous avons pu observer tout d'abord que la lésion du NST n'a pas d'effet sur l'anxiété dans le labyrinthe en croix surélevé (LCS), quel que soit le nombre de passages (*expérience 1*). Nous avons ensuite pu observer l'effet de la lésion du NST et de l'administration de cocaïne (10mg/kg) dans le test (*expérience 2*). L'effet de la lésion du NST et de 4 injections répétées de cocaïne a également été observé lors d'un premier (*expérience 3*) et d'un second passage du test (*expérience 2*).

a. Effet de la lésion du NST dans le LCS lors d'un premier passage et lors de la répétition du test :

Comme Klein *et al.* (2010), nous avons confirmé que la lésion du NST ne modifiait pas le temps passé par les rats dans les différentes parties du LCS (**fig. 4.1**). De plus, la lésion du NST n'a pas modifié l'habituation à l'ensemble du dispositif puisqu'au cours d'un second passage du test réalisé à deux semaines d'intervalles, le temps passé dans les BO diminue alors que le temps passé dans les BF augmente, quel que soit le groupe (**fig. 4.1**). Le fait que la lésion n'altère pas le temps passé dans les différentes parties du dispositif indique que les rats ayant une lésion du NST perçoivent les caractéristiques « émotionnelles » de la situation, en maintenant des comportements d'approche des BF et d'évitement des BO.

Néanmoins, la lésion du NST a entraîné une diminution du nombre d'entrées effectuées dans le BO au cours du second passage (**fig. 4.2**). Ces résultats indiquent que ces rats se positionnent moins dans les BO lorsque l'habituation a été acquise, ce qui suggère une possible augmentation de l'anxiété des rats lésés chez lesquels l'extinction des comportements d'approche du danger serait favorisée après habituation. En accord avec cet effet, les ratsporteurs d'une lésion du NST se déplacent moins dans le LCS, et plus spécifiquement dans les BF, que les rats contrôles (**fig. 4.3**). Ainsi, lorsque les rats lésés se positionnent dans les endroits les plus sûrs, ils ont plutôt tendance à y rester, ce qui pourrait indiquer un niveau d'anxiété plus important chez ces rats.

b. Effet de la lésion du NST sur les effets induits par la première (premier passage) et la quatrième injection (second passage) dans le LCS :

Un résultat intéressant a été observé au niveau des postures étirées d'attentes qui sont une mesure éthologique de l'anxiété (Blanchard *et al.*, 1993). En général, ces postures sont

observées dans des situations anxiogènes où la motivation d'éviter un lieu dangereux est en conflit avec la motivation d'approcher ce lieu. Ces postures se définissent par une inhibition motrice et un avancement de la partie antérieure du rat en direction du stimulus aversif « incontournable ». Ce comportement traduirait une augmentation de l'éveil attentionnel des rats associée à une augmentation de l'inhibition motrice, et aurait l'avantage de permettre aux rats de « voir sans être vu ». Il est à noter que, bien qu'aucune récompense ne soit présente dans le LCS, sa première visite va susciter un tel conflit. En effet, le caractère nouveau, et donc incertain de la situation susciterait à la fois de la curiosité et de la peur lors de l'approche initiale des BO (pour revue, voir Gray et McNaughton, 2003). Dans notre étude, les conditions d'injection unique de cocaïne lors du premier passage et d'injections répétées de cocaïne lors du second passage ont provoqués une augmentation des postures étirées d'attente vers les BO (**fig. 4.7**). Ce résultat suggère que la cocaïne pourrait avoir augmenté le conflit entre les comportements d'approche et d'évitement des BO, et, par définition, l'anxiété.

De plus, l'injection unique ou répétée de cocaïne a diminué le temps passé dans les BF (**fig. 4.4**). Ainsi, l'injection unique ou répétée de cocaïne réduirait le positionnement des rats dans les bras sécurisés. Egalement, la cocaïne a augmenté le temps passé dans le C du dispositif lors des premiers et seconds passages du test, ce qui suggère que la cocaïne pourrait augmenter l'incertitude des rats à se placer dans les BO ou dans les BF.

D'autre part, les rats ayant reçu de la cocaïne font plus d'entrées dans les BO et le C que les rats ayant reçu du NaCl (**fig. 4.5**). Egalement, l'injection de cocaïne augmente la distance parcourue au centre indiquant que les rats ne sont pas moins actifs bien que confinés dans le centre du dispositif (**fig. 4.6**). L'augmentation du nombre d'entrée dans les BO ne traduit pas une diminution de l'anxiété puisque ces rats passaient un temps équivalent aux rats ayant reçu du NaCl dans ces bras. Ce résultat pourrait traduire une augmentation de l'incertitude à se positionner dans les BO chez les rats ayant reçu de la cocaïne. Cet effet pourrait être la conséquence de l'élévation de l'activité psychomotrice induite par la cocaïne (pour revue, voir Koob et LeMoal, 2006). Puisqu'en se positionnant au centre, les rats ayant reçu des injections de cocaïne se rapprochent des BO et s'éloignent des BF, la cocaïne pourrait avoir diminué l'évaluation du danger et la recherche de sécurité.

Puisque la lésion n'a pas entraîné de modification de l'effet de la cocaïne dans ces conditions, la lésion du NST ne semble pas modifier l'effet d'une première injection de cocaïne ni l'effet d'une quatrième injections de cocaïne lors d'un second passage sur le LCS. De plus, même si la cocaïne a un effet anxiogène observable par l'augmentation du nombre de postures étirées d'attentes, la lésion du NST ne potentialise pas cet effet.

c. Effet de la lésion du NST sur l'effet induit par des injections répétées de cocaïne dans le LCS :

Lorsque la prise répétée de cocaïne a lieu avant le premier passage du test, ni la lésion, ni l'injection de cocaïne n'ont modifié le temps passé dans chaque partie du labyrinthe (**fig. 4.8**).

L'effet des injections répétées de cocaïne a été observé par une diminution du nombre d'entrées dans les BF (**fig. 4.9**), bien que ces rats y passaient un temps équivalent à celui des rats ayant reçu des injections répétées de NaCl. Ces résultats suggèrent, à l'inverse de l'effet d'injections répétées de cocaïne lors du second passage du test, que, lors du premier passage du test, la répétition des injections de cocaïne réduit l'incertitude des rats dans leur choix de positionnement, et pourrait être interprété comme un effet de type anxyolitique induit par la réduction du conflit entre l'approche ou l'évitement des bras fermés.

De plus, les injections répétées de cocaïne ont diminué le nombre de passages par le centre du dispositif chez les rats lésés, alors qu'elles ont augmenté ce nombre chez les rats contrôles (**fig. 4.9**). Ce résultat indique que les rats du groupe NST seraient moins actifs que les rats du groupe contrôle lorsqu'ils reçoivent des administrations répétées de cocaïne. La lésion du NST pourrait donc avoir réduit l'augmentation de l'activité psychomotrice induite par la cocaïne.

d. Influence de la lésion du NST sur la dynamique des temps passé dans les bras ouverts (comparaison des expériences 2 et 3) :

Chez les rats contrôles ayant reçu une injection ou quatre injections de NaCl, la diminution du temps passé dans les BO indique que les rats se désintéressent progressivement des BO (**fig. 4.11a**). Également, chez les rats contrôles, la répétition des injections de NaCl entraîne une augmentation du temps passé dans les BO, comparé au rat n'ayant reçu qu'une injection. Il semble possible que l'habitude des injections et de la manipulation de l'animal qui l'accompagne aient ainsi pu réduire l'anxiété que produit une injection unique 10min avant le test.

La prise de cocaïne ne contrarie pas cette diminution du temps passé dans les BO (**fig. 4.11b**), bien que cette diminution apparaisse plus rapidement chez les rats ayant pris une injection de cocaïne (dès la 2^{ème} minute) que chez les rats ayant pris une injection de NaCl (dès la 3^{ème} minute) et plus tardivement chez les rats ayant pris des injections répétées de cocaïne (dès la 4^{ème} minute) que chez les rats ayant pris des injections répétées de NaCl (dès la 2^{ème} minute) (**fig. 4.11a, b**). Également, les rats ayant reçu des injections répétées de cocaïne

passaient plus de temps passé dans les BO que les rats n'ayant reçu qu'une injection de cocaïne au cours des 2^{ème} et 3^{ème} minute (**fig. 4.11b**). Le fait que l'évitement des BO soit plus rapide après une injection de cocaïne et plus tardif après des injections répétées suggère que l'injection unique de cocaïne, à la dose utilisée de 10mg/kg, aurait un effet de type anxiogène alors que quatre injections répétées de cocaïne aurait un effet de type anxiolytique.

Contrairement aux rats contrôles, les rats lésés ayant reçu une injection de NaCl ne cessent pas de visiter l'ensemble du dispositif tout au long des 5 min du test. Toutefois, la non-apparition de l'effet de pente chez les rats NST ayant reçu une injection de NaCl semble la conséquence d'une forte variabilité interindividuelle sur les temps passés lors de la 1^{ère} minute du test (**fig. 4.11b**). Chez les rats NST ayant reçu des injections répétées de NaCl, la diminution du temps passé dans les BO s'observe dès la 2^{ème} minute du test et persiste au cours des 3^{ème} et 4^{ème} minutes du test. Cependant, lors de la 5^{ème} minute, les rats vont retourner dans les BO autant de temps que lors de la 1^{ère} minute. Ainsi, même si, comme les rats contrôles ayant reçu des injections répétées de NaCl, les rats NST passent de moins en moins de temps dans les BO, ils retournent les visiter trois minutes après s'en être désintéressé. La lésion aurait ainsi conduit à la persévération du comportement d'approche des BO, mais, uniquement dans la condition d'injection répétée de NaCl, dans laquelle le stress induit par une injection serait contrôlé par l'habitude des rats à recevoir des injections.

Également, les rats lésés ayant reçu une injection unique ou répétée de cocaïne ne cessent pas de visiter l'ensemble du dispositif tout au long des 5 min du test, excepté lors de la 5^{ème} minute. C'est alors, qu'une diminution du temps passé dans les BO est observée chez les rats NST ayant reçu des administrations répétées de cocaïne (**fig. 4.11d**). Ces résultats indiquent que, chez les rats NST, les processus impliqués dans l'habituation au dispositif semblent retardés.

De plus, l'effet de la répétition des injections influencerait différemment le comportement des rats lésés en fonction du type de récompense. Chez ces rats la prise répétée de NaCl favoriserait un retour de la stratégie d'exploration des BO alors que la prise répétée de cocaïne produirait un renforcement de la stratégie de recherche de sécurité (**fig. 4.11c, d**).

4.5. Conclusion

La lésion du NST diminue la préférence de place pour la cocaïne, diminue la motivation à travailler pour obtenir de la cocaïne, et diminue la prise de cocaïne quelle que soit la dose proposée, suggérant que la lésion diminue les aspects renforçant de la cocaïne (Baunez *et al.*,

2005). Néanmoins cette modification du renforcement pourrait résulter, ou avoir entraîné, une modification des effets anxiolytiques/anxiogènes de la cocaïne.

L'injection unique de cocaïne (10mg/kg administrée par voie intra péritonéale) lors d'un premier passage du test et les injections répétées de cocaïne lors d'un second passage du test ont entraîné des comportements de type anxiogène sur le LCS. Les injections répétées de cocaïne lors d'un premier passage du test ont, elles, tendance à produire des comportements de type anxiolytique sur le LCS chez les contrôles, mais pas chez les rats porteurs d'une lésion du NST.

Le fait que sans injection, la lésion du NST réduisent les déplacements dans les bras sécurisés (BF), indique que la lésion du NST réduirait l'effet stimulant psychomoteur de la cocaïne. Cette diminution pourrait expliquer pourquoi la lésion du NST diminuait la motivation pour la cocaïne dans les test de Baunez *et al.* (2005).

L'anxiété se définit comme un état émotionnel qui se traduit par une augmentation de l'inhibition motrice et de l'éveil attentionnel. Le NST est impliqué dans l'inhibition motrice et dans les processus attentionnels. En effet, sa lésion ou sa SHF induisent des déficits attentionnels observables par une diminution du nombre de réponses correctes, une augmentation du nombre d'omissions, de la latence pour répondre correctement, des réponses prématurées et des persévérations dans un test de temps de réaction à cinq choix (Baunez *et al.*, 1997, 2007). Egalement, dans des tests de temps de réaction les déficits observés sur la précision des réponses, l'augmentation du nombre de réponses prématurées et des temps de réaction peuvent être interprétées en terme de diminution de l'inhibition motrice et suggère un rôle du NST dans l'impulsivité d'action (Baunez *et al.*, 1995, 2001 ; Eagle *et al.*, 2007). Dans le cadre de notre étude, la lésion du NST aurait donc pu à la fois perturber les processus attentionnels et augmenter l'inhibition motrice. Par là même, la lésion du NST pourrait avoir modifié les effets psychomoteurs de la cocaïne. En effet, même si les effets psychomoteurs de la cocaïne sont variables d'un individu à l'autre (pour revue, voir : Gulley *et al.*, 2003), la lésion du NST pourrait réduire la desinhibition psychomotrice induite par la cocaïne.

Le fait que la lésion du NST ne modifie pas l'effet anxiogène de la cocaïne mais contrarie son effet anxiolytique suggère que le NST pourrait être impliqué dans les effets secondaires succédant aux effets anxiolytiques de la drogue. Ainsi, le NST pourrait participer aux processus opposants qui conduisent à réduire l'effet anxiolytique de la cocaïne. De plus, le fait que la lésion et la SHF du NST diminue l'effort des rats pour obtenir de la cocaïne dans les études précédentes (Baunez *et al.*, 2005 ; Rouaud, Lardeux *et al.*, 2010) indique que l'activation du NST, potentiellement réductrice de l'effet anxiolytique de la cocaïne, serait également impliquée dans les comportements de recherche compulsive de la drogue.

Références

1. Baunez C., Nieoullon A., & Amalric M., (1995). In a rat model of Parkinsonism, lesions of the subthalamic nucleus reverse increases of reaction time but induce a dramatic premature responding deficit. *J. Neurosci.*, **15**(10): 6531-41.
2. Baunez C., & Robbins T. W., (1997). Bilateral lesions of the subthalamic nucleus induce multiple deficits in an attentional task in rats. *Eur. J. Neurosci.*, **9**(10): 2086-99.
3. Baunez C., Humby T., Eagle D. M., Ryan L. J., Dunnett S. B., & Robbins T. W., (2001). Effects of STN lesions on simple vs. choice reaction time tasks in the rat: preserved motor readiness, but impaired response selection. *Eur. J. Neurosci.*, **13**(8): 1609-16.
4. Baunez C., Dias C., Cador M., & Amalric M., (2005). The subthalamic nucleus exerts opposite control on cocaine and 'natural' rewards. *Nat. Neurosci.*, **8**(4): 484-9.
5. Baunez C., Christakou A., Chudasama Y., Forni C., & Robbins T. W., (2007). Bilateral high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus on attentional performance: transient deleterious effects and enhanced motivation in both intact and parkinsonian rats. *European Journal of Neuroscience*, **25**: 1187-1194.
6. Blanchard R. J., Yudko E. B., Rodgers R. J., & Blanchard D. C., (1993). Defence system psychopharmacology: an ethological approach to the pharmacology of fear and anxiety. *Behav. Brain Res.*, **58**: 155-165.
7. Carobrez A. P., & Bertoglio L. J., (2005). Ethological and temporal analyses of anxiety-like behavior: the elevated plus-maze model 20 years on. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, **29**(8): 1193-205.
8. Eagle D. M., Baunez C., Hutcheson D. M., Lehmann O., Shah A. P., & Robbins T. W., (2007). Stop-signal reaction-time task performance: role of prefrontal cortex and subthalamic nucleus. *Cerebral Cortex*, **18**: 178-188.
9. Gray J. A., & McNaughton N., (2003). *The neuropsychology of anxiety: an enquiry into the functions of the septo-hippocampal system*, 2nd ed. Oxford Psychology Series n°3, Oxford University Press.
10. Gulley J. M., Hoover B. R., Larson G. A., & Zahniser N. R., (2003). Individual differences in cocaine-induced locomotor activity in rats: behavioural characteristics, cocaine pharmacokinetics, and the dopamine transporter. *Neuropsychopharmacology*, **28**: 2089-2101.
11. Hogg S. (1996). A review of the validity and variability of the elevated plus-maze as an animal model of anxiety. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **54**(1): 21-30.
12. Klein J., Winter C., Coquery N., Heinz A., Morgenstern R., Kupsch A., et Juckel G. (2010). Lesion of the medial prefrontal cortex and subthalamic nucleus selectively affect depression-like behaviour in rats. *Behavioural Brain Research*, **213**: 73-81.
13. Koob G. F., Markou A., Weiss F., et Schulteis G., (1993). Opponent process and drug dependence: neurobiological mechanisms. *Semin. Neurosci.*, **5**: 351-358.
14. Koob G. F., & Kreek M., (2007). Stress, dysregulation of drug reward pathways, and the transition to drug dependence. *Am. J. Psychiatry*, **164**: 1149-1159.

15. Koob, G. F., & Le Moal M., (2001). Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis. *Neuropsychopharm.*, **24**(2): 97-129.
16. Koob, G. F. and M. Le Moal (2006). *Neurobiology of addiction*. Oxford (UK), Academic Press.
17. Koob G. F., Markou A., Weiss F., & Schulteis G., (1993). Opponent process and drug dependence: neurobiological mechanisms. *Semin. Neurosci.*, **5**: 351-358.
18. Müller C. P., Carey R. J., Wilkisz M., Schwenzner S., Jocham G., Huston J. P., & De Souza Silva M. A., (2008). Acute anxiolytic effects of cocaine: the role of test latency and activity phase. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, **89**: 218-226.
19. Pellow S, Chopin P, File SE, Briley M. (1985). Validation of open:closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. *J. Neurosci. Methods.*, **14**(3):149-67.
20. Rogerio R., & Takahashi R. N., (1992). Anxiogenic properties of cocaine in the rats evaluated with the elevated plus maze. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, **43**: 631-633.
21. Rouaud, T., Lardeux, S., Panayotis, N., Paleressompoulle, D., Cador, M., & Baunez, C. (2010). Reducing the desire for cocaine with subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **107**(3).
22. Stern C.A.J., Carobrez A.P., & Bertoglio L.J., (2008). Aversive learning as a mechanism for lack of repeated anxiolytic-like effect in the elevated plus-maze. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 90: 545–550.
23. Walf A. A., & Frye C. A., (2007). The use of the elevated plus maze as an assay of anxiety-related behavior in rodents. *Nat. Protoc.*, **2**(2): 322-8.
24. Wall PM, & Messier C., (2001). Methodological and conceptual issues in the use of the elevated plus-maze as a psychological measurement instrument of animal anxiety-like behavior. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, **25**(3): 275-86.

Discussion générale

Après avoir résumé les résultats obtenus dans les études que nous avons réalisées, j'exposerai mes hypothèses quant au rôle du NST dans les processus motivationnels et la dépendance à la cocaïne.

1. Effet de la lésion du NST sur la motivation pour le sucrose en condition *ad libitum*

Nos travaux expérimentaux ont permis de confirmer que le NST était impliqué dans les processus motivationnels incitatifs liés à la prise de sucrose. En effet, indépendamment des modalités d'accès quotidien à la nourriture des animaux (restreint (Baunez *et al.*, 2002 ; 2005) ou *ad libitum*), les rats porteurs d'une lésion du NST fournissent plus d'efforts pour obtenir une nourriture palatable (les pellets de sucrose) dans le test de ratio progressif (**fig. 1.2**). Ces résultats montrent que le NST est impliqué dans les processus motivationnels secondaires liés à l'incitation des stimuli conditionnés. Le fait que les rats lésés obtiennent un nombre de pellets équivalent aux rats contrôles en accès libre confirme également que le NST ne participe pas au processus motivationnels primaires liés aux besoins énergétiques. Comme aucun effet de la lésion n'a été montré sur le nombre d'erreurs, de persévérations, ni de temps moyen entre deux essais, la lésion du NST ne modifierait ni la stratégie, ni le niveau d'activité général des rats.

D'autre part, lorsqu'une inversion de règle est effectuée sur le test par une inversion des leviers actifs et inactifs, la lésion ne modifie pas l'apprentissage de la nouvelle règle (**fig. 1.4, 1.5**). Par contre, la lésion du NST réduit l'extinction de l'ancienne règle. En effet, les rats lésés effectuent plus d'appuis sur le levier inactif (levier auparavant actif) (**fig. 1.5**). Ces résultats suggèrent que lorsqu'un effort est perçu, la lésion du NST favorise un retour à la stratégie renforcée initialement, plutôt que la persévération du nouvel apprentissage instrumental. Ces résultats indiquent que les effets de la lésion du NST sur la motivation incitative ne s'effectuent pas au niveau de l'apprentissage du plaisir ou de l'énergie procurée par la récompense mais au niveau de l'apprentissage d'habitude qui associent les comportements (appui

sur le levier) à leur résultat (l'obtention d'une pellet). De plus, l'étude des pauses post-renforcement montre que les rats lésés ne semblent pas percevoir le rapport coût/bénéfice de l'action au cours de la progression des ratios (**fig. 1.3**). Ainsi, l'impact des contraintes sur le changement de stratégie en vue de l'obtention d'une récompense pourrait dépendre de l'activité du NST.

Egalement, le poids des rats porteurs d'une lésion du NST était inférieur à celui des rats contrôles à l'issue de l'expérience (**fig. 1.6**). Cette modification du poids va à l'encontre des attentes puisqu'en général, l'inactivation du NST provoque un gain de poids chez les patients atteints de la maladie de Parkinson traités par SHF du NST (Montaurier *et al.*, 2007 ; Rieu *et al.*, 2011 ; Jorgensen *et al.*, 2012 ; Ruzicka *et al.*, 2012). Ces modulations du poids semblent associées à des dérégulations du système hormonal en charge de la régulation de la balance énergétique de l'organisme (Arai Eiji *et al.*, 2012 ; Corcuff *et al.*, 2006 ; Tschop *et al.*, 2000 ; Cummings *et al.*, 2001 ; Toshinai *et al.*, 2001). Néanmoins, d'aucun postulent que des changements motivationnels puissent être responsables de cet effet sur le poids et le système hormonal.

2. Effet de la SHF du NST sur la motivation pour le sucre et pour la cocaïne dans un modèle de rat Parkinsonien.

Afin de voir si les modifications de la motivation induite par l'inactivation du NST peuvent varier en fonction de l'intégrité du système dopaminergique nigro-strié, nous avons reproduit, chez des rats rendus parkinsoniens par lésion partielle du striatum dorsal à la *6-hydroxydopamine* (6-OHDA), le test de ratio progressif qui montre que la motivation pour le sucre est augmentée avec une lésion ou une SHF du NST (Baunez *et al.*, 2002, 2005 ; Rouaud, Lardeux *et al.*, 2010), ainsi que l'expérience de préférence de place qui montre que la lésion ou la SHF du NST diminuent la motivation pour la cocaïne et augmentent la motivation pour le sucre.

Notre étude a montré que les effets de la SHF du NST sur la motivation pour le sucre n'apparaissaient pas chez les rats « 6-OHDA » alors que la SHF du NST augmentait la préférence chez les rats contrôles (**fig. 2.5**). Néanmoins, les rats « 6-OHDA » présentaient une préférence de place pour le compartiment associé au sucre plus élevée que les rats contrôles. Ainsi, la lésion 6-OHDA

ou la SHF du NST pourraient produire un effet plafond sur l'augmentation de la motivation pour le sucrose, et les effets de la lésion dopaminergique du striatum dorsal ne s'additionneraient pas à ceux de la SHF. Nous avons également observé que la SHF du NST réduit le score de préférence de place pour la cocaïne quel que soit le groupe (contrôle vs. « 6-OHDA) (**fig. 2.5**). Ce résultat indique que les effets de la SHF du NST sur la diminution de la motivation pour la cocaïne ne dépendent pas de l'intégrité de l'innervation dopaminergique du striatum dorsal.

De plus, nos expériences ont permis d'observer que la lésion du striatum dorsal ne modifie pas la préférence pour un environnement associé à de la cocaïne (**fig. 2.3**). La non implication de l'innervation dopaminergique du striatum dorsal dans l'association des indices contextuels à la prise de cocaïne suggère que la motivation incitative induite par les indices perceptifs n'impliquerait pas l'innervation dopaminergique du striatum dorsal lorsque la récompense est de la cocaïne, alors que, comme nous l'avons vu, cette innervation est impliquée dans la motivation pour le sucre. La prise de cocaïne pourrait donc entraîner une réduction de l'impact des indices sur les comportements motivés, assurée, pour d'autres types de récompenses, par le striatum dorsal. Cette hypothèse est en accord avec les études en imagerie cérébrale qui montrent que les personnes dépendantes présentent des perturbations spécifiques du fonctionnement du striatum dorsal sous-tendues par une diminution du nombre et de la fonction des récepteurs dopaminergiques de type 2 (Volkow *et al.*, 2006).

3. Effets préventifs et curatifs de la lésion du NST sur l'escalade de prise de cocaïne

Le NST semble constituer une cible pour le traitement de la dépendance à la cocaïne puisque la SHF du NST, déjà utilisée pour le traitement de la MP et des TOCs sévères, permet de diminuer la motivation pour la cocaïne tout en augmentant la motivation pour une nourriture sucrée chez le rat (Rouaud, Lardeux *et al.*, 2010). Toutefois, ces études étaient menées chez des rats qui ne présentaient pas un comportement d'escalade de prise de cocaïne. Comme observé précédemment avec la SHF et la lésion du NST, la lésion n'empêchait pas l'administration dans des conditions d'accès court à la cocaïne (**fig. 3.6**).

Ainsi, l'intégrité du NST n'apparaît pas essentielle pour le renforcement du comportement motivé par des effets de doses non-croissantes de cocaïne.

Grâce au modèle d'accès prolongé qui permet d'observer l'élévation au cours du temps du nombre de prises de cocaïne, nous avons montré que le NST serait impliqué dans les processus d'installation et de maintien de l'escalade de prise de cocaïne. En effet, lorsque la lésion est opérée avant le début des tests, elle diminue l'escalade de prise de cocaïne (**fig. 3.5, 3.6**), sans modification ni de la stratégie, ni du niveau d'activité général des animaux (i.e. nombre d'erreurs d'entrées et de persévérations effectuées équivalent aux rats contrôles). Egalement, lorsque la lésion du NST est opérée après installation de l'escalade de prise de cocaïne (**fig. 3.7**), elle diminue le nombre de prises de cocaïne auto-administrées (**fig. 3.8, 3.9**). Une diminution du nombre de persévérations est alors également observée chez les rats porteurs d'une lésion du NST.

Ces résultats suggèrent que l'activation du NST serait nécessaire pour l'élévation du nombre de prises, qui correspond au symptôme de tolérance comportementale observé chez la personne dépendante. Comme l'inactivation du NST réduit la prise compulsive de cocaïne chez le rat, ainsi que les compulsions chez les patients atteints de TOC, et que ces comportements visent à réduire un état anxieux, le NST pourrait être impliqué dans les processus opposants qui permettent de réduire l'effet de la cocaïne lors de prises abusives chroniques.

Au cours de l'intoxication, l'inhibition prolongée du NST pourrait perturber la dynamique d'activation des voies directes et indirectes des circuits des ganglions de la base (pour revue, voir Franck et al., 2006). En effet, dans ces circuits, la levée de l'inhibition du thalamus par les structures de sorties motrices des ganglions de la base, via le NST, est permise par l'excitation des neurones striataux de la voie directe au départ des récepteurs D1 et par l'inhibition des neurones striataux de la voie indirecte au départ des récepteurs D2. Cette levée d'inhibition du thalamus permettrait l'activation de commandes motrices (DeLong, 1990). La diminution de la fonction des récepteurs dopaminergiques qui entraîne une réduction des effets de la dopamine sur les neurones striataux conduirait ainsi, comme dans le modèle théorique du fonctionnement des ganglions de la base dans la maladie de Parkinson (DeLong, 1990), à l'inhibition de la commande motrice du fait d'une activation accrue de la voie indirecte aux dépens de la voie directe. De plus, l'augmentation des taux de dopamine au cours des intoxications de cocaïne

pourrait conduire à l'installation de processus opposants, pour notamment diminuer les effets de la cocaïne au niveau psychomoteur (Solomon *et al.*, 1974). Ces effets pourraient être entraînés, au cours de l'intoxication, par l'augmentation de l'excitation dopaminergique des neurones striataux de la voie directe et par l'augmentation de l'inhibition dopaminergique des neurones striataux de la voie indirecte qui entraînerait une diminution de l'inhibition du thalamus par les structures de sorties motrices des ganglions de la base (*i.e.* le noyau entopédonculaire et la substance noire *pars reticulata*).

Dans ce cadre, le NST semble être un candidat de choix pour favoriser l'augmentation de l'inhibition du thalamus puisqu'il est le seul noyau exciteur des ganglions de la base capable d'activer les structures de sortie motrices (Hammond *et al.*, 1983 a, b ; Chang *et al.*, 1984 ; Afsharpour, 1985a ; Kita et Kitai, 1987 ; Smith et Parent, 1988 ; Albin *et al.*, 1989 ; Robledo et Féger, 1990 ; Brotchie et Crossman, 1991 ; Rinvik et Ottersen, 1993 ; Féger *et al.*, 1997).

4. Effet de la lésion du NST et de l'administration de cocaïne sur les comportements de types anxieux mesurés sur un labyrinthe en croix surélevé chez le rat

Lorsque des rats porteurs d'une lésion du NST ont été testés sur le labyrinthe en croix surélevé (LCS), ils ne présentaient pas de changement de leur temps d'approche des différents bras du LCS (**fig. 4.1**), en accord avec les résultats observés par Klein *et al.* (2010), ce qui suggère que la lésion du NST ne semble pas modifier la perception des caractéristiques « émotionnelles » de la tâche (*i.e.* peur du vide dans les bras ouverts et recherche de sécurité dans les bras fermés).

Egalement, aucun effet de la lésion n'a été observé sur l'habituation des rats au dispositif puisque lors d'un second passage, tous passaient moins de temps dans les bras ouverts (dangereux) et le centre, et plus de temps dans les bras fermés (sécurisés). Néanmoins, lors du second passage du test, les rats lésés effectuaient moins d'entrées que les rats contrôles dans les bras ouverts (**fig. 4.2**). De plus, lors du premier passage du test, les rats lésés se déplaçaient moins au sein des bras fermés que les rats contrôles (**fig. 4.3**). Cette réduction des déplacements pourrait indiquer qu'une fois positionnés, les rats lésés sont

plus sûrs de leur choix. Ces résultats convergent avec les résultats de Winstanley et al. (2005) qui montrent que la lésion du NST diminue le choix d'une petite récompense immédiate au profit de celui d'une grosse récompense obtenue à retardement, dans un test de « delay discounting ». En effet, la lésion semble provoquer une inhibition du choix au profit de la plus grosse récompense. Ici, sans récompense, la lésion pourrait avoir inhibé le choix de positionnement en fonction des caractéristiques aversives des bras ouverts du dispositif. Cette inhibition du choix irait également dans le sens d'un gain plus profitable, ici, la sécurité.

L'étude de la dynamique des temps passés dans les bras ouverts lors du premier passage sur chacune des cinq minutes que durait le test permet d'observer le phénomène d'habituation au dispositif au cours du temps, chez les rats contrôles ayant reçu des injections uniques ou répétées de cocaïne ou de solution saline (**fig. 4.11a, b**). Cette habituation traduirait la connaissance du danger des bras ouverts (risque de tomber), de la sécurité des bras fermés et l'absence de récompense dans le test. L'habituation est observable chez les rats contrôles quel que soit le type (solution saline vs. cocaïne) et le nombre d'injections (unique vs. répétées). En effet, ces rats passaient de moins en moins de temps dans les bras ouverts au fur et à mesure du test. Par contre, chez les rats porteurs d'une lésion du NST ayant reçu une injection unique de cocaïne ou des injections uniques ou répétées de saline, l'habituation était réduite (**fig. 4.11c**). La condition d'administration répétée de cocaïne retardait quant à elle l'habituation lorsqu'elle était associée à la lésion du NST (**fig. 4.11d**). Ainsi, l'administration de cocaïne chez les animaux porteurs d'une lésion du NST semble rétablir en partie l'habituation observée chez les contrôles.

D'autre part, notre étude montre que la prise de cocaïne a un effet de type anxiogène lorsqu'elle est administrée pour la première fois à la dose de 10 mg/kg avant le test et lorsqu'elle est administrée de manière répétée (4 injections administrées tout les deux jours) avant un second passage du test. En effet, les rats qui subissent une injection de cocaïne passent moins de temps dans les bras fermés et plus de temps au centre que les rats ayant subi une injection de solution saline (**fig. 4.4**). De plus, l'injection de cocaïne augmente les passages par les bras ouverts (**fig. 4.5**), ce qui confirme que la cocaïne augmente l'approche de ces bras potentiellement dangereux (puisque les rats risquent de tomber dans un vide de 1 m. de profondeur). Toutefois, malgré la tendance des rats ayant reçu des injections de cocaïne à se rapprocher des bras

ouverts, la cocaïne a un effet anxiogène, puisqu'elle augmente le nombre de postures étirées d'attente qui constitue une mesure éthologique de l'anxiété (**fig. 4.7**). Ces postures traduisent à la fois les processus d'inhibition motrice et de desinhibition sensorielle qui sont les poinçons des comportements de types anxieux (Blanchard et Blanchard, 1993 ; McNaughton et Gray, 2005). La mise en jeu de ces comportements s'opère lorsque l'animal rencontre un conflit entre sa motivation d'approcher et sa motivation d'éviter un lieu. Ce type de postures est requis d'un point de vue évolutif afin de voir sans être vu. Dans le LCS, le caractère nouveau est propice à l'émergence d'un tel conflit puisque les animaux seraient à la fois curieux et peureux d'approcher les bras ouverts (pour revue, voir : McNaughton et Gray, 2003). La cocaïne semble augmenter ce conflit, révélant ainsi son caractère anxiogène.

Ces résultats semblent paradoxaux, mais ne sont pas contradictoires. En effet, le rapprochement du danger aurait pu augmenter l'anxiété puisque la réduction de la peur provoque une augmentation de l'approche de la situation risquée. Ainsi, dans une telle situation, la cocaïne pourrait augmenter le conflit entre les comportements d'approche (curiosité) et d'évitement (sécurité), augmentant ainsi l'anxiété des animaux. Il est à noter que la lésion du NST n'a pas modifié les effets de la cocaïne dans ces conditions (**fig. 4.4, 4.5, 4.6**).

Lorsque les rats ont reçu des injections répétées de cocaïne avant leur premier passage sur le LCS, aucun effet de la cocaïne n'est observé sur les temps passés dans les différentes parties du dispositif (**fig. 4.8**). Par contre, la cocaïne induit une diminution du nombre de passages par les bras fermés, ce qui indique que les rats, une fois positionnés, se déplacent moins de ces bras au centre du labyrinthe (**fig. 4.9**). Toutefois, alors que la cocaïne ne semble pas modifier le nombre de passages par le centre chez les rats contrôles, elle les diminue chez les rats porteurs d'une lésion du NST. Ce résultat suggère que les rats lésés sont moins actifs lorsqu'ils ont reçu des injections répétées de cocaïne. Cette réduction des déplacements pourrait traduire une réduction du conflit par une réduction des comportements d'approche. Cependant aucun effet de la lésion n'est observé sur les temps passés dans les différentes parties du LCS. Ainsi, la lésion du NST n'a pas modifié le caractère anxiogène du test. Néanmoins, la lésion du NST pourrait avoir modifié le caractère anxiolytique/anxiogène de la cocaïne, non pas en orientant le choix vers plus d'approche ou d'évitement des bras dangereux, mais en augmentant l'inhibition motrice.

Néanmoins, la lésion du NST, a décalé dans le temps le retard qu'induisait la cocaïne sur l'évitement des bras ouverts (désintérêt dès la 2^{ème} minute chez les rats du groupe contrôle ayant eu des administrations répétées de saline (**fig. 4.11a**) vs. désintérêt à partir de la 4^{ème} minute chez les rats contrôles ayant eu des administrations répétées de cocaïne (**fig. 4.11b**) vs. désintérêt à partir de la 5^{ème} minute chez les rats du groupe NST ayant eu des injections répétées de cocaïne (**fig. 4.11c**). Ainsi, les effets observés de la lésion du NST sur la diminution, voire l'inversion des effets psychomoteurs de la cocaïne pourraient avoir été causés par une prolongation de la perception des effets de la cocaïne dans le temps, en accord avec les hypothèses proposées dans l'étude des effets préventifs et curatifs de la lésion du NST sur le comportement d'escalade (*voir chapitre 6.3*).

La lésion du NST ne produit toutefois pas une inhibition mais une désinhibition de la motricité dans toutes les expériences qui testent les effets de la lésion du NST dans des tâches de TR simple ou de choix, des tâches de go-no go, et des tests qui évaluent la motivation. Mais ces expériences étaient conduites avec des récompenses sucrées. Ainsi, nos résultats qui montrent que les rats lésés semblent plus inhibés et font moins de déplacement que les rats contrôles lorsqu'ils ont reçu de la cocaïne, suggèrent que la diminution de la motivation observée dans les tests de ratio progressif réalisés par Baunez et al. (2005) et dans nos propres résultats obtenus grâce au modèle d'accès prolongé pourrait provenir d'une augmentation de l'inhibition motrice qu'induirait la cocaïne chez les rats lésés. Cet effet ne s'observait pas lorsque la lésion était opérée avant l'initiation du comportement d'escalade (**expérience 3**). Mais, une fois ce comportement induit, la lésion provoquait en plus d'une diminution des prises une diminution du nombre de persévérations, ce qui suggère que la perception des effets locomoteurs de la cocaïne pourrait être modifiée chez les rats lésés une fois la tolérance installée. Toutefois, ces hypothèses sont à approfondir, notamment en étudiant les effets de la SHF du NST sur ces comportements.

En effet, les effets de la lésion du NST et sa SHF ne sont pas similaires en tous points. Par exemple, d'une part, la lésion du NST détruit les neurones de la structure et est irréversible, alors que la SHF la stimule. D'autre part la lésion du NST détruit les connexions qu'établit le NST avec ses afférences et efférences. La SHF, en revanche, est connue pour inhiber le NST mais pourrait activer les fibres afférentes et efférentes ainsi que les fibres de passage (le NST reçoit principalement des afférences glutamatergiques corticales et thalamiques

et des afférences GABAergiques pallidale) (Holsheimer *et al.*, 2000 ; Dostrovsky et Lozano, 2002 ; Maurice *et al.* 2003 ; McIntyre *et al.* 2004 ; Perlmutter et Mink, 2006 ; Chang *et al.*, 2007 ; Kringelbach *et al.*, 2007 ; Hammond *et al.*, 2008 ; Montgomery et Gale, 2008 ; Xu *et al.*, 2008 ; Gubellini *et al.* 2009 ; McIntyre et Hahn, 2010 ; Montgomery et Hilker, 2009 ; Gradinaru *et al.*, 2009 ; McCairn et Turner, 2009 ; Carlson *et al.*, 2010). L'effet de la lésion du NST sur l'inactivation du noyau entopédunculaire et de la SNr (i.e. structures de sorties motrices des ganglions de la base) serait donc différent de celui de la SHF du NST qui activerait ces structures.

Au niveau comportemental, la SHF du NST reproduit partiellement les mêmes déficits que la lésion. En effet certains déficits, comme le nombre de réponses prématurées est affecté par la lésion mais pas par la SHF du NST (Baunez *et al.*, 2007). Des études complémentaires sont donc requises afin de vérifier si la SHF induit, comme la lésion, une diminution des effets psychomoteurs de la cocaïne et la diminution du comportement d'escalade.

5. Conclusion

Nous avons montré que l'inactivation du NST augmente la motivation incitative pour le sucre, indépendamment du niveau de prise de nourriture (restreint (Baunez *et al.*, 2002 ; 2005) vs. *ad libitum*).

De plus, l'inactivation du NST est connue pour réduire la motivation incitative pour la cocaïne (Baunez *et al.*, 2005 ; Rouaud, Lardeux *et al.*, 2010). Ces effets de la SHF du NST sur la motivation dépendent de l'innervation dopaminergique du striatum dorsal pour le sucre, par contre, ils ne dépendent pas de cette innervation pour la cocaïne. Egalement, l'utilisation du modèle de lésion partielle du striatum dorsal par injection de *6-hydroxydopamine* a permis d'observer que l'innervation dopaminergique du striatum dorsal n'était pas impliquée dans les processus incitatifs liés à la prise de cocaïne alors qu'elle est impliquée dans les processus incitatifs liés à la prise de sucre. La réduction de l'impact des stimuli incitateurs, prise en charge par cette structure, ne serait donc pas mise en jeu dans la motivation incitative pour la cocaïne.

Egalement, nous avons montré que la lésion du NST ne modifie pas la perception du caractère anxiogène d'un labyrinthe en croix surélevé (LCS), en accord avec les résultats obtenus par Klein *et al.*, (2010). Cependant, la lésion

du NST pourrait modifier le caractère anxiolytique/anxiogène de la cocaïne, notamment en induisant plus une inhibition qu'une excitation du comportement psychomoteur. Cet effet pourrait résulter d'une augmentation de la sensibilité des rats aux effets psychomoteurs de la cocaïne, en accord avec les résultats d'Uslaner *et al.* (2005).

L'inactivation du NST par stimulation haute fréquence (SHF) permet de réduire les comportements compulsifs liés à la prise de cocaïne, chez le rat, et aux troubles obsessionnels compulsifs (TOC), chez l'humain. De plus, il participe à l'inhibition du thalamus *via* son activation des structures de sortie motrice des ganglions de la base. Le NST pourrait être suractivé lors de l'intoxication par la cocaïne afin de modérer les effets de l'élévation des taux de dopamine extracellulaire sur la déshinhibition du thalamus. En effet, le NST est le seul noyau excitateur des ganglions de la base capable d'assurer cette fonction. La suractivation du NST pourrait donc constituer un processus opposant. Le maintien de la suractivation, et la diminution de la fonction des récepteurs dopaminergique pourrait ainsi contribuer à l'état anxieux inhérent chez les individus compulsifs.

Table des figures

Chapitre 1 : Les ganglions de la base

Figure 1. Sections schématiques du cerveau du rat montrant quelques régions du cortex et des ganglions de la base impliqués dans le contrôle de l'inhibition comportementale, d'après Eagle et Baunez, 2009 (p. 10)

Figure 2. Représentation schématique de l'organisation anatomo-fonctionnelle des ganglions de la base, d'après Alexander et al., 1989 (p.12)

Figure 3 : Modèle courant des ganglions de la base, d'après DeLong, 1990 (p. 13)

Figure 4. Organisation des projections striato-nigro-striatales, d'après Haber, 2003 (p. 14)

Figure 5. Modèle parallèle d'organisation anatomo-fonctionnelle des ganglions de la base, d'après Alexander et al., 1986 (p. 17)

Figure 6. Sélection du mouvement par les voies directes et indirectes, d'après Mink, 1996 (p.21)

Figure 7. Modèle du réseau neural des boucles striatocorticales, d'après Franck, 2006 (p. 24)

Chapitre 2 : Motivation et récompense

Figure 8. Modèles de la motivation incitative, d'après Berridge, 1996 (p. 31)

Figure 9. Modèle des processus opposants de la motivation hédonique, d'après Solomon et Corbit 1974 (p. 34)

Figure 10. Le système dopaminergique (p. 37)

Figure 11. Principales afférences et efférences du NAcc, modifié de Groenewegen et al., 1999 (p. 42)

Figure 12. Représentation schématique de l'organisation anatomo-fonctionnelle du NAcc en lien avec les ganglions de la base (p. 44)

Figure 13. Structures impliquées dans la prise alimentaire, d'après Kelley et al., 2005 (p. 50)

Chapitre 3 : Le noyau subthalamique

Figure 14. Dessin réalisé à l'aide d'une caméra-lucida du marquage antérograde des fibres après injection de PHA-L dans le noyau subthalamique chez le singe écureuil, d'après Parent et Hazrati, 1995b (p. 54)

Figure 15. Représentation schématique de la localisation des territoires sensorimoteur (SM), associatif (As) et limbique (Li) du noyau subthalamique droit chez le primate, d'après Parent et Hazrati, 1995b (p. 61)

Figure 16. Schéma des afférences (A) et efférences (E) du NST et du noyau parasubthalamique chez le mammifère, d'après Lambert *et al.*, 2012 (p. 79)

Figure 17. Effet de la lésion du NST sur les performances dans le test de ratio progressif pour la nourriture et la cocaïne, d'après Baunez *et al.*, 2005 (p. 94)

Chapitre 4 : La maladie de Parkinson

Figure 18. Principaux mécanismes de cytotoxicité induite par la 6-OHDA, le MPTP, le paraquat et la roténone (p. 116)

Figure 19. Illustrations de la lésion bilatérale partielle et de la lésion unilatérale des neurones dopaminergiques au moyen de 6-OHDA (p. 118)

Figure 20. Micropuce de stimulation intracérébrale (MedTronic Inc.) (p. 131)

Chapitre 5 : La dépendance à la cocaïne

Figure 21. Formule de la cocaïne (p. 146)

Figure 22. Images du cerveau montrant la diminution des récepteurs dopaminergiques de type 2 (D2) dans le cerveau de personnes dépendantes à la cocaïne vs. de personnes qui ne consomment pas de cocaïne. On observe ici que l'activation des récepteurs D2 du striatum dorsal est plus faible chez les cocaïnomanes, d'après NIDA research report series (1999, version révisée 2010, *Cocaine : Abuse and Addiction*) (p. 150)

Figure 23. Mécanisme homéostatique, d'après Berridge, 2004 (p. 152)

Figure 24. A. Les niveaux de traitement de la peur et l'intégration neuronale de ces différents niveaux, d'après Graeff, 1994. B. Hiérarchie des structures impliquées dans le système de défense. Les hauts niveaux sont engagés lors de l'augmentation de la distance au danger et deux flux parallèles contrôlent le comportement selon que le danger doit être évité ou approché, d'après LeDoux, 1994 (p. 157)

Figure 25. La spirale de la détresse ou spirale de l'addiction, d'après Koob et LeMoal, 2001 (p. 160)

Figure 26. Nombre d'auto-administration de cocaïne obtenu en fonction du type d'accès (court vs. long) de prise de cocaïne, d'après Ahmed et Koob, 1998 (p. 164)

Figure 27. Effets de l'administration de cis-flupenthixol sur l'auto-administration en fonction de l'étendue de l'accès à la drogue des rats (i.e. une heure d'accès court ou six heures d'accès long), d'après Ahmed et Koob, 2004 (p.172)

Chapitre 6 : Contribution expérimentale

1. Effet de la lésion du noyau subthalamique sur la motivation pour le sucre en condition *ad libitum*.

Figure 1.1. Coupes frontales colorées au crésyl violet, au niveau du NST. Les pointillés délimitent le NST chez un rat contrôle (A) et chez un rat NST (B). Barre d'échelle : 0.5mm (p. 185)

Figure 1.2. Effets de la lésion du NST sur les performances dans la tâche de PR. A. Dernier ratio atteint durant la session (i.e. point de rupture) ; B. Nombre de persévérations ; C. Nombre d'erreurs, (moyenne \pm SEM) (p. 187)

Figure 1.3. Effet de la lésion bilatérale du NST sur la pause post-renforcement (i.e. latence entre l'obtention de la récompense (détection du museau du rat dans la mangeoire) et l'appui suivant sur le levier actif, en fonction du ratio). Les latences sont exprimées en millisecondes (moyenne \pm SEM) (p. 188)

Figure 1.4. Effet de la lésion bilatérale du NST sur les performances en FR1 au second jour d'inversion des leviers actifs et inactifs (i.e. condition d'inversion de règle). A. Nombre de pellets de sucre obtenues ; B. Nombre de persévérations ; C. Nombre d'erreurs, (moyenne \pm SEM) (p. 189)

Figure 1.5. Effet de la lésion du NST sur les performances enregistrées dans la tâche de PR après inversion des leviers actif et inactif. A. Point de rupture moyen sur le nouveau levier actif ; B. Nombre de persévérations ; C. Nombre d'erreurs (i.e. appui sur le levier anciennement actif), (moyennes \pm SEM) (p. 190)

Figure 1.6. Poids moyens des rats à la fin de l'expérience (moyenne \pm SEM) (p. 191)

2. Effets de la SHF du NST sur la motivation pour la cocaïne et le sucre dans un modèle de rats parkinsoniens

Figure 2.1. Electrode de stimulation (p. 202)

Figure 2.2. Dispositif de préférence de place (p. 203)

Figure 2.3. Effet des groupes sur le score de préférence de place pour la cocaïne. Le score de préférence (\pm SEM) représente le temps passé dans l'environnement associé à la cocaïne (10mg/kg i.p.) (p. 208)

Figure 2.4. Effet des groupes sur le score de préférence de place pour la cocaïne, après indiçage de la récompense (10mg/kg de cocaïne i.p.). Le score de préférence (\pm SEM) représente le temps passé dans l'environnement associé à la cocaïne (p. 209)

Figure 2.5. Score de préférence de place pour le sucre illustré en moyenne pour chaque groupe (p. 210)

Figure 2.6. Score de préférence de place pour le sucre, après indiçage de la récompense, illustré en moyenne pour chaque groupe (p. 211)

Figure 2.7. Nombre de pellets de sucre obtenues en moyenne par groupe au cours des 5 sessions de ratio fixe précédant le test de ratio progressif (p. 212)

Figure 2.8. Nombre de persévérations effectuées en moyenne par groupe au cours des 5 sessions de ratio fixe précédant le test de ratio progressif (p. 213)

Figure 2.9. Nombre de pellets de sucre obtenues en moyenne par groupe au cours des 10 sessions de ratio progressif (p. 214)

Figure 2.10. Dernier ratio (i.e. point de rupture) atteint en moyenne par groupe au cours des 10 sessions de ratio progressif (p. 214)

Figure 2.11. Temps de réponse moyen par groupe au cours des 10 sessions de ratio progressif (p. 214)

Figure 2.12. Nombre de persévérations moyen par groupe au cours des 10 sessions de ratio progressif (p. 215)

Figure 2.13. Nombre d'erreurs d'appui effectué en moyenne par groupe au cours des 10 sessions de ratio progressif (p. 216)

Figure 2.14. Durée moyenne des sessions en fonction du groupe, mesurée au cours des 10 sessions de ratio progressif (p. 217)

3. Effets préventifs et curatifs de la lésion du NST sur l'escalade de prise de cocaïne, chez le rat

Figure 3.1. Etapes de la mise en place des cathéters (p. 231)

Figure 3.2. Photographie d'un cathéter d'auto-administration (p. 229)

Figure 3.3. Photographie du dispositif d'auto-administration de cocaïne *via* une pompe à injection connectée au cathéter intraveineux (p. 230)

Figure 3.4. Agrandissements de coupes de cerveau d'un rat du groupe contrôle (A) et du groupe NST (B) au niveau du NST et colorées au crésyl violet. Le contour du NST est délimité par les pointillés

Figure 3.5. Illustration du nombre moyen d'injections de cocaïne reçu par session au cours des 20 sessions d'accès long à la cocaïne (p. 236)

Figure 3.6. Histogramme représentant le nombre moyen d'injections de cocaïne au cours des 2 heures d'accès à la cocaïne lors des sessions d'accès court (5 sessions) et au cours des 2 premières heures d'accès à la cocaïne lors des sessions d'accès long (20 sessions), moyennées par blocs de 5 sessions (p. 237)

Figure 3.7. Histogramme représentant le nombre moyen d'injections de cocaïne au cours des 2 heures d'accès à la cocaïne lors des sessions d'accès court (5 sessions) et au cours des 2 premières heures d'accès à la cocaïne lors des sessions d'accès long (20 sessions), moyennées par blocs de 5 sessions (p. 238)

Figure 3.8. Nombre moyen d'injections de cocaïne obtenu pendant les sessions d'accès long (6h) avant (sessions 1 à 20) et après lésion du NST (sessions 21 à 36) (moyennes \pm SEM) (p. 239)

Figure 3.9. Nombre moyen d'injections obtenues par blocs composés des 5 dernières sessions d'auto-administration pré-chirurgie (bloc 4) et des 5 premières sessions post-chirurgie (bloc 5) (moyenne \pm SEM) (p. 240)

4. Effet de la lésion du NST et de l'administration de cocaïne sur les comportements de types anxieux mesurés sur un labyrinthe en croix surélevé chez le rat

Figure 4.1. Effet de la lésion du NST et de la répétition du test sur le temps passé dans chaque bras du LCS (BO : bras ouverts ; BF : bras fermés ; C : centre du dispositif) (p. 253)

Figure 4.2. Effet de la lésion du NST et du passage sur le nombre d'entrées dans chaque bras du LCS (BO : bras ouverts ; BF : bras fermés ; C : centre du dispositif) (p. 254)

Figure 4.3. Effet de la lésion du NST et du passage sur la distance parcourue sur l'intégralité du labyrinthe (i.e. « Totale ») et dans chaque bras du LCS (BO : bras ouverts ; BF : bras fermés ; C : centre du dispositif) (p. 255)

Figure 4.4. Effet de la lésion du NST, de l'administration d'une ou quatre injections de cocaïne, et du passage sur le temps passé dans chaque bras du LCS (BO : bras ouverts ; BF : bras fermés ; C : centre du dispositif) (p. 256)

Figure 4.5. Effet de la lésion du NST, de l'administration d'une ou quatre injections de cocaïne et du passage sur le nombre d'entrées dans chaque bras du LCS (BO : bras ouverts ; BF : bras fermés ; C : centre du dispositif) (p. 257)

Figure 4.6. Effet de la lésion du NST, de l'administration d'une ou quatre injections de cocaïne et du nombre de passages sur la distance parcourue sur l'intégralité du labyrinthe (i.e. « Totale ») et dans chaque bras du LCS (BO : bras ouverts ; BF : bras fermés ; C : centre du dispositif) (p. 258)

Figure 4.7. Nombre de postures étirées effectuées en fonction du groupe vers les bras ouverts au cours du premier passage du test (p. 259)

Figure 4.8. Effet de la lésion du NST et de l'administration de 4 injections de cocaïne (10mg/kg), au cours des 6 jours qui précèdent le test et 10min avant le test, sur le temps passé dans chaque bras du LCS (BO : bras ouverts ; BF : bras fermés ; C : centre du dispositif) (p. 260)

Figure 4.9. Effet de la lésion du NST et de l'administration de 4 injections de cocaïne (10mg/kg), sur le nombre d'entrées dans chaque bras du LCS (BO : bras ouverts ; BF : bras fermés ; C : centre du dispositif) (p. 261)

Figure 4.10. Effet de la lésion du NST et de l'administration de 4 injections de cocaïne (10mg/kg) sur la distance parcourue dans le labyrinthe entier (i.e. « Entier ») et dans chaque bras du LCS (BO : bras ouverts ; BF : bras fermés ; C : centre du dispositif) (p. 262)

Figure 4.11. Temps passé dans les bras ouverts en fonction de la minute du test observée (p. 264)

Bibliographie

- Aberman, J. E., et Salamone J. D., (1999). Nucleus accumbens dopamine depletions make rats more sensitive to high ratio requirements but do not impair primary food reinforcement. *Neuroscience*, **92**(2): 545-52.
- Absher, J. R., Vogt B. A., Clark D. G., Flowers D. L., Gorman D. G., Keyes J. W., et Wood F. B., (2000). Hypersexuality and hemiballism due to subthalamic infarction. *Neuropsychiatry Neuropsychol. Behav. Neurol.*, **13**(3): 220-9.
- Acquas, E., Carboni E. et Di Chiara G., (1991). Profound depression of mesolimbic dopamine release after morphine withdrawal in dependent rats. *Eur. J. Pharmacol.*, **193**(1): 133-4.
- Acquas, E. et Di Chiara G., (1992). Depression of mesolimbic dopamine transmission and sensitization to morphine during opiate abstinence. *J. Neurochem.*, **58**(5): 1620-5.
- Afsharpour, S. (1985a). Light microscopic analysis of Golgi-impregnated rat subthalamic neurons. *J. Comp. Neurol.*, **236**(1): 1-13.
- Afsharpour, S. (1985b). Topographical projections of the cerebral cortex to the subthalamic nucleus. *J. Comp. Neurol.*, **236**(1): 14-28.
- Agid Y., (1991). Parkinson's disease: pathophysiology. *Lancet*, **337**: 1321-1324.
- Agid Y., Ruberg M., Javoy-Agid F., Hirsch E., Raisman-Vozari R., Vyas S., Faucheux B., Michel P., Kastner A., et Blanchard V., (1993). Are dopaminergic neurons selectively vulnerable to Parkinson's disease ? *Adv. Neurol.*, **60**: 148-164.
- Agid Y., Olanow C. W., et Mizuno Y., (2002). Levodopa: why the controversy ? *Lancet*, **360**: 575.
- Ahmed S. H., (2005). Imbalance between drug and non-drug reward availability: a major risk factor for addiction. *Eur. J. Pharmacol.*, **526**: 9-20.
- Ahmed S. H., et Koob G. F., (1998). Transition from moderate to excessive drug intake: change in hedonic set point. *Science*, **282**(5387): 298-300.
- Ahmed S. H., et Koob G. F., (1999). Long-lasting increase in the set point for cocaine self-administration after escalation in rats. *Psychopharmacology*, **146**: 303-312.
- Ahmed S. H., Walker J. R., et Koob G. F., (2000). Persistent increase in the motivation to take heroin in rats with a history of drug escalation. *Neuropsychopharmacology*, **22**: 413-421.
- Ahmed S. H., Kenny P. J., Koob G. F., et Markou A., (2002). Neurobiological evidence for hedonic allostasis associated with escalating cocaine use. *Nature Neuroscience*, **5**(7): 625-627.
- Ahmed S. H., Lin D., Koob G. F., et Parsons L. H., (2003). Escalation of cocaine self-administration does not depend on altered cocaine-induced nucleus accumbens dopamine levels. *J. Neurochem.*, **86**: 102-113.
- Ahmed S. H., et Koob G. F., (2004). Changes in response to a dopamine receptor antagonist in rats with escalating cocaine intake. *Psychopharmacology*, **172**: 450-454.
- Ahmed S. H., Koob G. F., (2005). Transition to drug addiction: a negative reinforcement model based on allostatic decrease in reward function. *Psychopharmacology*, **180**: 473-490.

Ahmed S. H., et Cador M., (2006). Dissociation of psychomotor sensitization from compulsive cocaine consumption. *Neuropsychopharmacology*, **31**: 563-571.

Ahmed S. H., (2011). Escalation of drug use. In: Olmstead M. C. (ed.). *Animal models of drug addiction. Neuromethods*, **53**, Humana Press.

Ahmed et Kenny (2012) : voir reference ci-dessous (2011).

Ahmed, S.H., and Kenny, P.J. (2011). Cracking the Molecular Code of Cocaine Addiction. *ILAR J* **52**, 309–320.

Aizman O., Brismar H., Uhlén P., Zettergren E., Levey A. I., Forssberg H., Greengard P., et Aperia A., (2000). Anatomical and physiological evidence for D1 and D2 dopamine receptor colocalization in neostriatal neurons. *Nat. Neurosci.*, **3**(3): 223-230.

Alamy M., Trouche E., Nieoullon A., et Legallet E., (1994) Globus pallidus and motor initiation: the bilateral effects of unilateral quisqualic acid-induced lesion on reaction times in monkeys. *Exp. Brain Res.*, **99**:247-258.

Albin, R. L., A. B. Young and J. B. Penney (1989). The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci.*, **12**: 366-75.

Alexander, G.E., and Crutcher, M.D. (1990). Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends in Neurosciences* **13**, 266–271.

Alexander G. E., et DeLong M. R., (1985). Microstimulation of the primate neostriatum. II. Somatotopic organization of striatal microexcitable zones and their relation to neural response properties. *J. Neurophysiol.*, **53**: 1417-1430.

Allen R. M., Uban K. A., Atwood E. M., Albeck D. S., et Yamamoto D. J., (2007). Continuous intracerebroventricular infusion of the competitive NMDA receptor antagonist, LY235959, facilitates escalation of cocaine self-administration and increases break point for cocaine in Sprague-Dawley rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **88**: 82–88.

Alonso-Frach F., Zamarbide I., Aleger M., Rodriguer-Oroz M. C., Guridi J., Manrique M., et al. (2006). Slow oscillatory activity and levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease, *Brain*, **129**: 1748-1757.

Altman, J., Everitt, B.J., Glautier, S., Markou, A., Nutt, D., Oretti, R., Phillips, G.D., and Robbins, T.W. (1996). The biological, social and clinical bases of drug addiction: commentary and debate. *Psychopharmacology (Berl.)* **125**, 285–345.

American Psychiatric Association, (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed.* Washington DC, American Psychiatric Press.

Amirnovin R., Williams Z. M., Cosgrove G. R., et Eskandar E. N., (2004). Visually guided movements suppress subthalamic oscillations in Parkinson's disease patients. *J. Neurosci.*, **24**: 11302.

Anand, B.K., and Brobeck, J.R. (1951a). Hypothalamic control of food intake in rats and cats. *Yale J Biol Med* **24**, 123–140.

Anand, B.K., and Brobeck, J.R. (1951b). Localization of a "feeding center" in the hypothalamus of the rat. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **77**, 323–324.

Anand, B.K., Dua, S., and Shoenberg, K. (1955). Hypothalamic control of food intake in cats and monkeys. *J. Physiol. (Lond.)* **127**, 143–152.

Anderson T. R., Hu B., Iremonger K., et kiss Z. H., (2006). Selective attenuation of afferent synaptic transmission as a mechanism of thalamic deep brain stimulation-induced tremor arrest. *J. Neurosci.*, **26**: 841-850.

Andrén, P.E., Levin, E.D., Liminga, U., and Gunne, L. (1995). Behavioral and neurochemical consequences of ibotenic acid lesion in the subthalamic nucleus of the common marmoset. *Brain Res. Bull.* **36**, 301–307.

Andy, O.J., Jurko, M.F., And Sias, F.R., Jr (1963). Subthalamotomy in treatment of parkinsonian tremor. *J. Neurosurg.* **20**, 860–870.

Alvarez L., Macias R., Guridi J., Lopez G., Alvarez E., Maragoto C., Teijeiro J., Torres A., Pavon N., Rodriguez-Oroz M. C., Ochoa L., Hetherington H., Juncos J., DeLong M. R., et Obeso J. A., (2001). Dorsal subthalamotomy for Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, **16**: 72-78.

Amalric M. et Koob J. F., (1987). Depletion of dopamine in the caudate nucleus but not in nucleus accumbens impairs reaction-time performance in rats, *J. Neurosci.*, **7**: 2129-2134.

Amalric M., Moukkhles H., Nieoullon A. et Daszuta A., (1995). Complex deficits on reaction time performance following bilateral intrastratial 6-OHDA infusion in the rat. *Abstract Société américaine des Neurosciences*, **I**: 89-105.

Amir, S., and Stewart, J. (1999). Conditioned and unconditioned aversive stimuli enhance light-induced fos expression in the primary visual cortex. *Neuroscience* **89**, 323–327.

Anand B. K., et Brobeck J. R.,(1951). Hypothalamic control of food intake in rats and cats. *Yale J. Biol. Med.*, **24**(2): 123-40.

Anand B. K., Dua S. et Shoenberg K., (1955). Hypothalamic control of food intake in cats and monkeys. *J. Physiol.*, **127**(1): 143-52.

Andine P., Widermark N., Axelsson R., Nyberg G., Olofsson U., Martensson E., et Sandberg M., (1999). Characterization of MK-801-induced behavior as putative rat model of psychosis. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **290**: 1393-1408.

Andren, P. E., E. D. Levin, U. Liminga and L. Gunne (1995). Behavioral and neurochemical consequences of ibotenic acid lesion in the subthalamic nucleus of the common marmoset. *Brain. Res. Bull.*, **36**(3): 301-7.

Andy O. J., Jurko M. F., Sias F. R. Jr., (1963). Subthalamotomy in treatment of parkinsonian tremor. *J. Neurosurg.*, **20**: 860-870.

Anglade P., Mouatt-Prigent A., Agid Y., et Hirsch E., (1996). Synaptic plasticity in the caudate nucleus of patients with Parkinson's disease. *Neurodegeneration*, **5**: 121-128.

Appia F., Ewart W. R., Pittam B. S., et Wingate D. L., (1986). Convergence of sensory information from abdominal viscera in the rat brain stem. *Am. J. Physiol.*, **251**(2 Pt 1): G169-75.

Arai E., Arai M., Uchiyama T., Higuchi Y., Aoyagi K., Yamanaka Y., Yamamoto T., Nagano O., Shiina A., Maruoka D., Matsumara T., Nakagawa T., Katsuno T., Imazeki F., Saeki N., Kuwabara S., et Yokosuka O., (2012). Subthalamic deep brain stimulation can improve gastric emptying in Parkinson's disease. *Brain*, **1**: 1-8.

- Aravamuthan BR, Muthusamy KA, Stein JF, Aziz TZ, et Johansen-Berg H (2007) Topography of cortical and subcortical connections of the human pedunculopontine and subthalamic nuclei. *NeuroImage* 37: 694–705.
- Arkadir D., Morris G., Vaadia E., et Bergman H., (2004). Independent coding of movement direction and reward prediction by single pallidal neurons. *J. Neurosci.*, **24**(45): 10047-56.
- Aron A. R., et Poldrack R. A., (2006). Cortical and subcortical contributions to Stop signal response inhibition: role of the subthalamic nucleus. *J. Neurosci.*, **26**(9): 2424-33.
- Aron A. R., Behrens T. E., Smith S., Frank M. J., Poldrack R. A. (2007). Triangulating a cognitive control network using diffusion-weighted magnetic resonance imaging (MRI) and functional MRI. *J. Neurosci.*, **27**: 3743–3752.
- Aubin et al. (2002). Rapport du groupe de travail présidé par M. Reynaud au Ministère de l'Emploi et de la Solidarité, Direction générale de la Santé. *La Documentation Française*, Paris.
- Aujla, H., Martin-Fardon, R., and Weiss, F. (2008). Rats with extended access to cocaine exhibit increased stress reactivity and sensitivity to the anxiolytic-like effects of the mGluR 2/3 agonist LY379268 during abstinence. *Neuropsychopharmacology* 33, 1818–1826.
- Aziz T. Z., Peggs D., Sambrook M. A., et Crossman A. R., (1991). Lesion of the subthalamic nucleus for the alleviation of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)-induced parkinsonism in the primate. *Mov. Disord.*, **6**: 288-292.
- Bakshi V. P., et Kelley A. E., (1993a). Feeding induced by opioid stimulation of the ventral striatum: role of opiate receptor subtypes. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **265**(3): 1253-60.
- Bakshi V. P., et Kelley A. E., (1993b). Striatal regulation of morphine-induced hyperphagia: an anatomical mapping study. *Psychopharmacology (Berl.)*, **111**(2): 207-14.
- Baldo, B.A., Sadeghian, K., Basso, A.M., and Kelley, A.E. (2002). Effects of selective dopamine D1 or D2 receptor blockade within nucleus accumbens subregions on ingestive behavior and associated motor activity. *Behav. Brain Res.* 137, 165–177.
- Baldo B. A., et Kelley A. E., (2007). Discrete neurochemical coding of distinguishable motivational processes: insights from nucleus accumbens control of feeding. *Psychopharmacology (Berl.)*, **191**(3): 439-59.
- Ballanger B., van Eimeren T., Moro E., Lozano A. M., Hamani C., Boultinguez P., et al., (2009). Stimulation of the subthalamic nucleus and impulsivity: release your horses. *Ann. Neurol.*, **66**: 817-824.
- Balleine B. W., et Dickinson A., (1998). Goal-directed instrumental action: contingency and incentive learning and their cortical substrates. *Neuropharmacology*, **37**(4-5): 407-19.
- Balleine B. W., Delgado M. R., et Hikosaka O., (2007). The role of the dorsal striatum in reward and decision-making. *The journal of Neuroscience*, **27**(31): 8161-8165.
- Bandini F., Primavera A., Pizzorno M., et Cocito L., (2007). Using STN DBS and medication reduction as a strategy to treat pathological gambling in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.*, **13**: 369-371.
- Bara-Jimenez W., Bibbiani F., Morris M. J., Dimitrova T., Sherzai A., Mouradian M. M., et Chase T. N., (2005) Effects of serotonin 5-HT1A agonist in advanced Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, **20**: 932-936.

- Barbano M. F. et Cador M., (2006). Differential regulation of the consummatory, motivational and anticipatory aspects of feeding behavior by dopaminergic and opioidergic drugs. *Neuropsychopharmacology*, **31**(7): 1371-81.
- Bardo M. T., et Bevins R. A., (2000). Conditioned place preference: what does it add to our preclinical understanding of drug reward? *Psychopharmacology (Berl.)*, **153**(1): 31-43.
- Barichella, M., Marczevska, A., Vairo, A., Canesi, M., and Pezzoli, G. (2003). Is underweightness still a major problem in Parkinson's disease patients? *Eur J Clin Nutr* **57**, 543-547.
- Baron M. S., Wichmann T., Ma D., et DeLong M. R., (2002). Effects of transient focal inactivation of the basal ganglia in parkinsonian primates. *J. Neurosci.*, **22**: 592-599.
- Barutca S., Turgut M., Meydan N., et Ozsunar Y., (2003). Subthalamic nucleus tumor causing hyperphagia--case report. *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)*, **43**(9): 457-60.
- Bassareo V., et Di Chiara G., (1997). Differential influence of associative and nonassociative learning mechanisms on the responsiveness of prefrontal and accumbal dopamine transmission to food stimuli in rats fed ad libitum. *J. Neurosci.*, **17**(2): 851-61.
- Bassareo V. et Di Chiara G., (1999). Differential responsiveness of dopamine transmission to food-stimuli in nucleus accumbens shell/core compartments. *Neuroscience*, **89**(3): 637-41.
- Bassareo V., De Luca M. A., et Di Chiara G., (2002). Differential Expression of Motivational Stimulus Properties by Dopamine in Nucleus Accumbens Shell versus Core and Prefrontal Cortex. *J. Neurosci.*, **22**(11): 4709-19.
- Basso A. M., et Kelley A. E., (1999). Feeding induced by GABA(A) receptor stimulation within the nucleus accumbens shell: regional mapping and characterization of macronutrient and taste preference. *Behav. Neurosci.*, **113**(2): 324-36.
- Baufreton J. et Bevan M. D., (2008). D2-like dopamine receptor-mediated modulation of activity-dependent plasticity at GABAergic synapses in the subthalamic nucleus. *J. Physiol.*, **586**(8): 2121-42.
- Baufreton J., Garret M., Rivera A., de la Calle A., Gonon F., Dufy B., Bioulac B., et Taupignon A., (2003). D5 (Not D1) Dopamine Receptors Potentiate Burst-Firing in Neurons of the Subthalamic Nucleus by Modulating an L-Type Calcium Conductance. *J. Neurosci.*, **23**(3): 816-25.
- Baunez, C., et Robbins T. W., (1997). Bilateral lesions of the subthalamic nucleus induce multiple deficits in an attentional task in rats. *Eur. J. Neurosci.*, **9**(10): 2086-99.
- Baunez, C., et Robbins T. W., (1999b). Effects of transient inactivation of the subthalamic nucleus by local muscimol and APV infusions on performance on the five-choice serial reaction time task in rats. *Psychopharmacology (Berl)*, **141**(1): 57-65.
- Baunez C., Amalric M., et Robbins T. W., (2002). Enhanced food-related motivation after bilateral lesions of the subthalamic nucleus. *J. Neurosci.*, **22**(2): 562-8.
- Baunez C., Dias C., Cador M., et Amalric M., (2005). The subthalamic nucleus exerts opposite control on cocaine and 'natural' rewards. *Nat. Neurosci.*, **8**(4): 484-9.
- Baunez C., Christakou A., Chudasama Y., Forni C., et Robbins T. W., (2007). Bilateral high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus on attentional performance: transient deleterious effects and enhanced motivation in both intact and parkinsonian rats. *Eur. J. Neurosci.*, **25**(4): 1187-94.

Baunez C., Nieoullon A., et Amalric M., (1995). In a rat model of parkinsonism, lesions of the subthalamic nucleus reverse increases of reaction time but induce a dramatic premature responding deficit. *J. Neurosci.*, **15**(10): 6531-41.

Baunez C., Humby T., Eagle D. M., Ryan L. J., Dunnett S. B., et Robbins T. W., (2001). Effects of STN lesions on simple vs choice reaction time tasks in the rat: preserved motor readiness, but impaired response selection. *Eur. J. Neurosci.*, **13**(8): 1609-16.

Baunez C., et Gubellini P., (2010). Effects of GPi and STN inactivation on physiological, motor, cognitive and motivational processes in animal models of Parkinson's disease. *Progress in Brain Research*, **183**: 235-258.

Baumeister R. F., Heatherton T. F., et Tice D. M., (1994). *Losing control: how and why people fail to self-regulation*. San diego, Academic Press.

Baup, N., Grabli, D., Karachi, C., Mounayar, S., François, C., Yelnik, J., Féger, J., and Tremblay, L. (2008). High-frequency stimulation of the anterior subthalamic nucleus reduces stereotyped behaviors in primates. *J. Neurosci.* 28, 8785–8788.

Beal M. F., (2001). Experimental models of Parkinson's disease. *Nat. Rev. Neurosci.*, **2**: 325-334.

Bechara, A. (2005). Decision making, impulse control and loss of willpower to resist drugs: a neurocognitive perspective. *Nat. Neurosci.* 8, 1458–1463.

Beck F., Tovar M.-L., Spilka S., Guignard R., et Richard J.-B. (2011) Les niveaux d'usage des drogues en France en 2010, exploitation des données du Baromètre santé 2010. *Tendances*, **76**: 1-6.

Belforte, J. E., et Pazo J. H., (2004). Turning behaviour induced by stimulation of the 5-HT receptors in the subthalamic nucleus. *Eur. J. Neurosci.*, **19**(2): 346-55.

Bell K., Churchill L., et Kalivas P. W., (1995). GABAergic projection from the ventral pallidum and globus pallidus to the subthalamic nucleus. *Synapse*, **20**(1): 10-8.

Benabid A. L., Pollak P., Gross C., Hoffmann D., Benazzouz A., Gao D. M., Laurent A., Gentil M., et Perret J., (1994). Acute and long-term effects of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Stereotact. Funct. Neurosurg.* **62**: 76-84.

Benabid A. L., Koudsie A., Benazzouz A., Fraix V., Ashraf A., Le Bas J. F., Chabardes S., et Pollak P., (2000). Subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *Arch. Med. Res.*, **31**: 282-289.

Benabid, A.L., Le Bas, J.F., and Pollak, P. (2003). Therapeutic and physiopathological contribution of electric stimulation of deep brain structures in Parkinson's disease. *Bull. Acad. Natl. Med.* 187, 305–319; discussion 319–322.

Benabid A. L., Chabardes S., et Seigneuret E., (2005). Deep-brain stimulation in Parkinson's disease: long-term efficacy and safety - What happened this year? *Curr. Opin. Neurol.*, **18**: 623-630.

Benabid A. L., Deuschl G., Lang A. E., Lyons K. E., et Rezai A. R., (2006). Deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, **21** (Suppl 14): S168-170.

Benarroch E., (2007). Endocannabinoids in basal ganglia circuits: implications for Parkinson disease. *Neurology*, **69**: 306-309.

- Benazzouz A., Gross C., Feger J., Boraud T., et Bioulac B., (1993). Reversal of rigidity and improvement in motor performance by subthalamic high-frequency stimulation in MPTP treated monkeys. *Eur. J. Neurosci.*, **5**: 382-389.
- Benazzouz A., Piallat B., Pollak P., et Benabid A. L., (1995). Responses of substantia nigra pars reticulata and globus pallidus complex to high frequency stimulation of the subthalamic nucleus in rats: electrophysiological data. *Neurosci. Lett.*, **189**(2): 77-80.
- Benazzouz A., et Hallett M., (2000). Mechanism of action of deep brain stimulation. *Neurology*, **55**: S13-16.
- Beninger, R. J. (1983). The role of dopamine in locomotor activity and learning. *Brain Res.*, **287**(2): 173-96.
- Ben-Shahar O., Posthumus E. J., Waldroup S. A., et Ettenberg A., (2008). Heightened drug-seeking motivation following extended daily access to self-administered cocaine. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, **32**: 863–869.
- Ben-Shlomo Y., (1997). The epidemiology of Parkinson's disease. *Baillières Clin. Neurol.*, **6**: 55-68.
- Bergman, J., J. B. Kamien and R. D. Spealman (1990). Antagonism of cocaine self-administration by selective dopamine D(1) and D(2) antagonists. *Behav. Pharmacol.*, **1**(4): 355-63.
- Bergman H., Wichmann T., et DeLong M. R. (1990). Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science*, **249**: 1436-1438.
- Bergman H., Wichmann T., Karmon B., et DeLong M. R., (1994). The primate subthalamic nucleus. II. Neuronal activity in the MPTP model of parkinsonism. *J. Neurophysiol.*, **72**(2):507–520.
- Bergman H., Raz A., Feingold A., Nini A., Nelken I., Hansel D., Ben-Pazi H. et Reches A., (1998). Physiology of MPTP tremor. *Mov. Disord.*, **13** (suppl. 3) : 29-34.
- Bernardis L. L. et Bellinger L. L., (1998). The dorsomedial hypothalamic nucleus revisited: 1998 update. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **218**(4): 284-306.
- Bernheimer H., Birkmayer W., Hornykiewicz O., Jellinger K., et Seitelberger F., (1973). Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington. Clinical, morphological and neurochemical correlations. *J. Neurol. Sci.*, **20**: 415-455.
- Berridge K. C. (1996). Food reward: brain substrates of wanting and liking. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, **20**(1): 1-25.
- Berridge, V. (2001). Altered states: opium and tobacco compared. *Soc Res (New York)* **68**, 655–675.
- Berridge K. C. (2003). Pleasures of the brain. *Brain Cogn.*, **52**(1): 106-28.
- Berridge K. C., (2004). Motivation concepts in behavioral neuroscience. *Physiology & Behavior*, **81**(2): 179-209.
- Berridge K. C. et Robinson T. E., (1993). The neural basis of drug craving: an incentive-sensitisation theory of addiction. *Brain Res. Brain Res. Rev.*, **18**(3): 247-291.
- Berridge K. C. et Robinson T. E., (1998). What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain. Res. Brain. Res. Rev.*, **28**(3): 309-69.
- Berridge, K.C., and Robinson, T.E. (2003). Parsing reward. *Trends Neurosci.* **26**, 507–513.

- Berridge, K. C., et Schulkin J., (1989). Palatability shift of a salt-associated incentive during sodium depletion. *Q. J. Exp. Psychol. B.*, **41**(2): 121-38.
- Berthoz, A. & Petit, L. (1996) : Les mouvements du regard : une affaire de saccades. *La Recherche*, Numéro spécial « Le Cerveau », **289**: 58-65.
- Berthoud H. R. (2002). Multiple neural systems controlling food intake and body weight. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, **26**(4): 393-428.
- Betarbet R., Sherer T. B., MacKenzie G., Garcia-Osuna M., Panov A. V., et Greenamyre J. T. (2000). Chronic systemic pesticide exposure reproduces features of Parkinson's disease. *Nat. Neurosci.*, **3**: 1301-1306.
- Beurrier, C., Bezard, E., Bioulac, B., and Gross, C. (1997). Subthalamic stimulation elicits hemiballismus in normal monkey. *Neuroreport* **8**, 1625–1629.
- Betarbet R., Sherer T. B., et Greenamyre J. T. (2002). Animal models of Parkinson's disease. *Bioessays*, **24**: 308-318.
- Beurrier C., Bioulac B., Audin J., et Hammond C., (2001). High-frequency stimulation produces a transient blockade of voltage-gated currents in subthalamic neurons. *J. Neurophysiol.*, **85**(4): 1351-6.
- Bevan M. D., Magill P. J., Terman D., Bolam J. P., Wilson C. J. (2002). Move to the rhythm: oscillations in the subthalamic nucleus-external globus pallidus network. *Trends Neurosci.*, **25**: 525–531.
- Bevan, M. D. and J. P. Bolam (1995a). Cholinergic, GABAergic, and glutamate-enriched inputs from the mesopontine tegmentum to the subthalamic nucleus in the rat. *J. Neurosci.*, **15**(11): 7105-20.
- Bevan, M. D., C. M. Francis and J. P. Bolam (1995b). The glutamate-enriched cortical and thalamic input to neurons in the subthalamic nucleus of the rat: convergence with GABA-positive terminals. *J. Comp. Neurol.*, **361**(3): 491-511.
- Bevan, M. D., N. P. Clarke and J. P. Bolam (1997). Synaptic Integration of Functionally Diverse Pallidal Information in the Entopeduncular Nucleus and Subthalamic Nucleus in the Rat. *J. Neurosci.* **17**(1): 308-24.
- Bevan, M.D., Booth, P.A., Eaton, S.A., and Bolam, J.P. (1998). Selective innervation of neostriatal interneurons by a subclass of neuron in the globus pallidus of the rat. *J. Neurosci.* **18**, 9438–9452.
- Bezard E., Ravenscroft P., Gross C. E., Crossman A. R., et Brotchie J. M., (2001). Upregulation of striatal preproenkephalin gene expression occurs before the appearance of parkinsonian signs in 1-methyl-4-phenyl- 1,2,3,6-tetrahydropyridine monkeys. *Neurobiol. Dis.*, **8**: 343-350.
- Bezzina G., den Boon F. S., Hampson C. L., Cheung T. H. C., Body S., Bradshaw C. M., Szabadi E., Anserson I. M., Deakin J. F. W. (2008). Effect of quinolinic acid-induced lesions of the subthalamic nucleus on performance on a progressive-ratio schedule of reinforcement: a quantitative analysis. *Behavioural Brain Research*, **195**: 223-230.
- Bindra D., (1974). A motivational view of learning, performance, and behavior modification. *Psychol. Rev.*, **81**(3): 199-213.
- Bindra D., (1978). How adaptative behavior is produced: a perceptual-motivation alternative to response reinforcement. *Behavioural Brain Science*, **1**: 41-91.

- Blackburn J. R., Phillips A. G., et Fibiger H. C., (1987). Dopamine and preparatory behavior: I. Effects of pimozone. *Behav. Neurosci.*, **101**(3): 352-60.
- Blackburn, J. R., Phillips A. G., Jakubovic A., et Fibiger H. C., (1989). Dopamine and preparatory behavior: II. A neurochemical analysis. *Behav. Neurosci.*, **103**(1): 15-23.
- Blanchard B., Chauvel C., et Cohen A., (1995). Effets pharmacologiques et complications cardiovasculaires liés à la cocaïne. *Sang Thrombose Vaisseaux*, 7(7) : 461-468.
- Blanchard D. C., Blanchard R. J., Tom P., et Rodgers R. J., (1990a). Diazepam changes risk assessment in an anxiety/defense test battery. *Psychopharmacology (Berl.)*, **101**: 511-518.
- Blanchard D. C., Blanchard R. J., Weiss S. M., et Mayer S., (1990b). Effects of ethanol and diazepam on reactivity to predatory odors. *Pharmacol. Bioch. Behav.*, **35**: 775-780.
- Blanchard D. C., et Blanchard R. J., (1990c). Effects of ethanol, benzodiazepines and serotonin compounds on ethopharmacological models of anxiety. In : *Anxiety*, N. McNaughton & G. Andrews (eds.). University of Otago Press, Dunedin. pp. 188-200.
- Blanchard R. J., Yudko E. B., Rodgers R. J., et Blanchard D. C., (1993). Defense system psychopharmacology : an ethological approach to the pharmacology of fear and anxiety. *Behav. Brain Res.*, **58**: 155-165.
- Blanchard D. C., et Blanchard R. J., (1999). Cocaine potentiates defensive behaviors related to fear and anxiety. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, **23**: 981-991.
- Blanchard D. C., Griebel G., Pobbe R., et Blanchard R. J., (2011). Risk assessment as an evolved detection and analysis process. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, **35**: 991-998.
- Blanchet PJ, Boucher R, Bedard PJ (1994) Excitotoxic lateral pallidotomy does not relieve Ldopa-induced dyskinesia in MPTP parkinsonian monkeys. *Brain Res.*, **650**:32-39.
- Blandini, F., Garcia-Osuna, M., and Greenamyre, J.T. (1997). Subthalamic ablation reverses changes in basal ganglia oxidative metabolism and motor response to apomorphine induced by nigrostriatal lesion in rats. *Eur. J. Neurosci.* 9, 1407–1413.
- Blandini, F., G. Conti, E. Martignoni, V. Colangelo, G. Nappi, R. Di Grezia and F. Orzi (1999). Modifications of local cerebral metabolic rates for glucose and motor behavior in rats with unilateral lesion of the subthalamic nucleus. *J. Cereb. Blood. Flow. Metab.*, **19**(2): 149-54.
- Bloem B. R., Irwin I., Buruma O. J., Haan J., Roos R. A., Tetrud J. W. Et Langston J. W., (1990). The MPTP model: versatile contributions to the treatment of idiopathic Parkinson's disease. *J. Neurol. Sci.*, **97**: 273-293.
- Blum D., Torch S., Lambeng N., Nissou M., Benabid A. L., Sadoul R. et Verna J. M. (2001). Molecular pathways involved in the neurotoxicity of 6-OHDA, dopamine and MPTP: contribution to the apoptotic theory in Parkinson's disease. *Prog. Neurobiol.*, **65**: 135-172.
- Bolla, K.I., Rothman, R., and Cadet, J.L. (1999). Dose-related neurobehavioral effects of chronic cocaine use. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 11, 361–369.
- Bolles R. (1972). Reinforcement, expectancy and learning. *Psychol. Rev.*, **79**(5): 394-409.
- Bolles R. (1980). Some functionalistic thoughts about regulation. In: *Analysis of motivational processes*, T. Toates & T. Halliday (eds.). New York, Academic Press: 63-75.

- Bonifati V., Fabrizio E., Cipriani R., Vanacore N., et Meco G., (1994). Buspirone in levodopa-induced dyskinesias. *Clin. Neuropharmacol.*, **17**: 73-82.
- Bonuccelli U., Del Dotto P., Piccini P., Behge F., Corsini G. U., et Muratorio A., (1992). Dextromethorphan and parkinsonism. *Lancet*, **340**: 53.
- Bonvin C., Horvath J., Christe B., Landis T., et Burkhard P. R. (2007). Compulsive singing : another aspect of punding in Parkinson's disease. *Ann. Neurol.*, **62**: 525-528.
- Boraud, T., Bezard, E., Bioulac, B., and Gross, C.E. (2001). Dopamine agonist-induced dyskinesias are correlated to both firing pattern and frequency alterations of pallidal neurones in the MPTP-treated monkey. *Brain* *124*, 546–557.
- Boraud T., Bezard E., Bioulac B., et Gross C. E., (2002). From single extracellular unit recording in experimental and human Parkinsonism to the development of a functional concept of the role played by the basal ganglia in motor control. *Prog. Neurobiol.*, **66**: 265-283.
- Boraud T., Bezard E., Guehl D., Bioulac B., et Gross C., (1998). Effects of L-DOPA on neuronal activity of the globus pallidus externalis (GPe) and globus pallidus internalis (GPi) in the MPTP-treated monkey. *Brain Res.*, **787**: 157-160.
- Boulet, S., Lacombe, E., Carcenac, C., Feuerstein, C., Sgambato-Faure, V., Poupard, A., and Savasta, M. (2006). Subthalamic stimulation-induced forelimb dyskinesias are linked to an increase in glutamate levels in the substantia nigra pars reticulata. *J. Neurosci.* *26*, 10768–10776.
- Bouthenet M. L., Martres M. P., Sales N., et Schwartz J. C (1987). A detailed mapping of dopamine D2 receptors in the rat central nervous system by autoradiography with (125I) iodospuride. *Neuroscience*, **20**: 117-155.
- Bouthenet M. L., Soul E., Martres M. P., Sokoloff P., Giros B., et Schwartz J. C (1991). Localization of dopamine D3 receptor mRNA in the rat brain using in situ histochemistry : comparison with dopamine D2 receptor mRNA. *Brain Res.*, **564**: 203-219.
- Boyson S. J., McGonigle P., Molinoff P. B. (1986). Quantitative autoradiographic localization of the D1 and D2 subtypes of dopamine receptors in rat brain. *J. Neurosci.*, **6**: 3177-3188.
- Braak H., de Vos R. A. I., Bohl J., et Del Tredici K., (2006). Gastric α -synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. *Neuroscience Letters*, **396**: 67-72.
- Bradberry, C.W., Barrett-Larimore, R.L., Jatlow, P., and Rubino, S.R. (2000). Impact of self-administered cocaine and cocaine cues on extracellular dopamine in mesolimbic and sensorimotor striatum in rhesus monkeys. *J. Neurosci.* *20*, 3874–3883.
- Breit, S., L. Lessmann, A. Benazzouz and J. B. Schulz (2005). Unilateral lesion of the pedunculopontine nucleus induces hyperactivity in the subthalamic nucleus and substantia nigra in the rat. *Eur. J. Neurosci.*, **22**(9): 2283-94.
- Breit, S., LeBas, J.-F., Koudsie, A., Schulz, J., Benazzouz, A., Pollak, P., and Benabid, A.-L. (2006). Pretargeting for the implantation of stimulation electrodes into the subthalamic nucleus: a comparative study of magnetic resonance imaging and ventriculography. *Neurosurgery* *58*, ONS83–95.
- Breit, S., Reimold, M., Reischl, G., Klockgether, T., and Wüllner, U. (2006). [(11C)]d-threo-methylphenidate PET in patients with Parkinson's disease and essential tremor. *J Neural Transm* *113*, 187–193.

- Breit, S., Lessmann, L., Unterbrink, D., Popa, R.C., Gasser, T., and Schulz, J.B. (2006). Lesion of the pedunculopontine nucleus reverses hyperactivity of the subthalamic nucleus and substantia nigra pars reticulata in a 6-hydroxydopamine rat model. *Eur. J. Neurosci.* **24**, 2275–2282.
- Breit S, Bouali-Benazzouz R, Popa RC, Gasser T, Benabid AL, Benazzouz A. (2007). Effects of 6-hydroxydopamine-induced severe or partial lesion of the nigrostriatal pathway on the neuronal activity of pallido-subthalamic network in the rat. *Exp. Neurol.*, **205**(1):36–47.
- Breslin, P.A., Davidson, T.L., and Grill, H.J. (1990). Conditioned reversal of reactions to normally avoided tastes. *Physiol. Behav.* **47**, 535–538.
- Breyse N., Amalric M., et Salin P. (2003) Metabotropic glutamate 5 receptor blockade alleviates akinesia by normalizing activity of selective basal-ganglia structures in parkinsonian rats. *J. Neurosci.*, **23**: 8302-8309.
- Breyse N., Baunez C., Spooren W., Gasparini F., et Amalric M., (2002). Chronic but not acute treatment with a metabotropic glutamate 5 receptor antagonist reverses the akinetic deficits in a rat model of parkinsonism. *J. Neurosci.*, **22**: 5669-5678.
- Briand L. A., Gross J. P., et Robinson T. E., (2008a). Impaired object recognition following prolonged withdrawal from extended-access cocaine self-administration. *Neuroscience*, **155**: 1–6.
- Briand L. A., Flagel S. B., Garcia-Fuster M. J. et al., (2008b). Persistent alterations in cognitive function and prefrontal dopamine D2 receptors following extended, but not limited, access to self-administered cocaine. *Neuropsychopharmacology*, **33**: 2969–2980.
- Broggi G., Franzini A., Feroli P., Servello D., D'Incerti L., Genitrini S., Soliveri P., Girotti F, et Caraceni T., (2001). Effect of bilateral subthalamic electrical stimulation in Parkinson's disease. *Surg. Neurol.*, **56**: 89-94; discussion 94-86.
- Bronte-Stewart H., Barberini C., Koop M. M., Hill B. C., Henderson J. M., et Wingeier B., (2009). The STN beta-band profile in Parkinson's disease is stationary and shows prolonged attenuation after deep brain stimulation. *Exp. Neurol.*, **215**: 20-28.
- Brotchie J. M., et Crossman A. R. (1991). D-[³H]aspartate and [¹⁴C]GABA uptake in the basal ganglia of rats following lesions in the subthalamic region suggest a role for excitatory amino acid but not GABA-mediated transmission in subthalamic nucleus efferents. *Exp. Neurol.*, **113**: 171-181.
- Brotchie J. M., (2003). CB1 cannabinoid receptor signalling in Parkinson's disease. *Curr. Opin. Pharmacol.*, **3**: 54-61.
- Broussolle E., et Thobois S., (2002). Genetic and environmental factors of Parkinson's disease. *Rev. Neurol. (Paris)*, **158**: 11-23.
- Brown V. J., Latimer M. P., et Winn P., (1996). Memory for the changing cost of a reward is mediated by the sublenticular extended amygdale. *Brain Research Bulletin*, **39**(3): 163-170.
- Brown R. G. et Marsden C. D., (1990). Cognitive function in Parkinson's disease : from description to theory. *Trends Neurosci.*, **13**: 21-29.
- Brown L. L., M. H. Markman, L. I. Wolfson, B. Dvorkin, C. Warner and R. Katzman (1979). A direct role of dopamine in the rat subthalamic nucleus and an adjacent intrapeduncular area. *Science*, **206**(4425): 1416-8.
- Brown P., Oliviero A., Mazzone P., Insola A., Tonali P., Di Lazzaro V., (2001). Dopamine dependency of oscillations between subthalamic nucleus and pallidum in parkinson's disease. *J. Neurosci.*, **21**: 1033-1038.

- Bruet N., Windels F., Bertrand A., Feuerstein C., Poupard A., et Savasta M., (2001). High frequency stimulation of the subthalamic nucleus increases the extracellular contents of striatal dopamine in normal and partially dopaminergic denervated rats. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, **60**(1):15-24.
- Bruet N., Windels F., Carcenac C., Feuerstein C., Bertrand A., Poupard A., et Savasta M., (2003). Neurochemical mechanisms induced by high frequency stimulation of the subthalamic nucleus : increase of extracellular glutamate and GABA in normal and hemiparkinsonian rats. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, **62** : 1228-1240.
- Brusa L., Pierantozzi M., Peppe A., Altibrandi M. G., Giacomini P., Mazzone P., et Stanzione P., (2001). Deep brain stimulation (DBS) attentional effects parallel those of l-dopa treatment. *J. Neural. Transm.*, 108: 1021-1027.
- Burbaud P., Gross C., et bioulac B., (1994). Effect of subthalamic high frequency stimulation on substantia nigra pars reticulata and globus pallidus neurons in normal rats. *J. Physiol. Paris*, **88**: 359-361.
- Burbaud P., Gross C., Benazzouz, A., Coussemaeq, M., and Bioulac, B. (1995). Reduction of apomorphine-induced rotational behaviour by subthalamic lesion in 6-OHDA lesioned rats is associated with a normalization of firing rate and discharge pattern of pars reticulata neurons. *Exp Brain Res* **105**, 48–58.
- Burns R. S., Chiueh C. C., Markey S. P., Ebert M. H., Jacobowitz D. M., et Kopin I. J., (1983). A primate model of parkinsonism: selective destruction of dopaminergic neurons in the pars compacta of the substantia nigra by N-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **80**: 4546-4550.
- Butzer J. F., Silver D. E., et Sahs A. L., (1975). Amantadine in Parkinson's disease. A double-blind, placebo-controlled, crossover study with long-term follow-up. *Neurology*, **25**:603-606.
- Cador M., Robbins T. W., et Everitt B. J., (1989). Involvement of the amygdala in stimulus-reward associations: interaction with the ventral striatum. *Neuroscience*, **30**(1): 77-86.
- Cador M., Taylor J. R. et Robbins T. W., (1991). Potentiation of the effects of reward-related stimuli by dopaminergic-dependent mechanisms in the nucleus accumbens. *Psychopharmacology (Berl.)*, **104**(3): 377-85.
- Caine S. B., et Koob G. F., (1993). Modulation of cocaine self-administration in the rat through D-3 dopamine receptors. *Science*, **260**(5115): 1814-6.
- Caine S. B., et Koob G. F., (1994). Effects of dopamine D-1 and D-2 antagonists on cocaine self-administration under different schedules of reinforcement in the rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **270**(1): 209-18.
- Calabresi P., Pisani A., Mercuri N. B., et Bernardi G., (1996). The corticostriatal projection: from synaptic plasticity to dysfunctions of the basal ganglia, *Trend Neurosci.*, **19**: 19-24.
- Campbell G. A., Eckardt M. J., et Weight F. F., (1985). Dopaminergic mechanisms in subthalamic nucleus of rat: analysis using horseradish peroxidase and microiontophoresis. *Brain Research*, **333**(2): 261-70.
- Cannon W. B., et Rosenblueth A., (1933°. Studies on conditions of activity in endocrine organs. XXIX. Sympathin E. and sympathin I. *Am. J. Physiol.*, **104**: 557-574.

- Cannon, C. M., et Palmiter R. D., (2003). Reward without dopamine. *J. Neurosci.*, **23**(34): 10827-31.
- Canteras N. S., Shammah-Lagnado S. J., Silva B. A., et Ricardo J. A., (1988). Somatosensory inputs to the subthalamic nucleus: a combined retrograde and anterograde horseradish peroxidase study in the rat. *Brain Res.*, **458**(1): 53-64.
- Canteras N. S., Shammah-Lagnado S. J., Silva B. A., et Ricardo J. A., (1990). Afferent connections of the subthalamic nucleus: a combined retrograde and anterograde horseradish peroxidase study in the rat. *Brain Res.*, **513**(1): 43-59.
- Cantin, L., Lenoir, M., Augier, E., Vanhille, N., Dubreucq, S., Serre, F., Vouillac, C., and Ahmed, S.H. (2010). Cocaine is low on the value ladder of rats: possible evidence for resilience to addiction. *PLoS ONE* 5, e11592.
- Cardinal, R.N., Parkinson, J.A., Hall, J., and Everitt, B.J. (2002). Emotion and motivation: the role of the amygdala, ventral striatum, and prefrontal cortex. *Neurosci Biobehav Rev* 26, 321–352.
- Cardinal R. N., Winstanley C. A., Robbins T. W., et Everitt B. J. (2004). Limbic corticostriatal systems and delayed reinforcement. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **1021**: 33-50.
- Carelli R. M., Ijames S. G., et Crumling A. J., (2000). Evidence that separate neural circuits in the nucleus accumbens encode cocaine versus "natural" (water and food) reward. *J. Neurosci.*, **20**(11): 4255-66.
- Carli M., Evenden J. L., et Robbins T. W., (1985). Depletion of unilateral striatal dopamine impairs initiation of contralateral actions and not sensory attention. *Nature*, **313**: 679-682.
- Carlson J. D., Cleary D. R., Cetas J. S., Heinricher M. M., et Burchiel K. J., (2010). Deep brain stimulation does not silence neurons in subthalamic nucleus in Parkinson's patients. *J. Neurophysiol.*, **103**: 962-967.
- Carlsson A., Lindqvist M., et Magnusson T., (1957). 3,4-Dihydroxyphenylalanine and 5-hydroxytryptophan as reserpine antagonists. *Nature*, **180**: 1200.
- Carroll M. E., Lac S. T., Asencio M. et Kragh R., (1990a). Fluoxetine reduces intravenous cocaine self-administration in rats. *Pharmacol Biochem Behav* **35**(1): 237-44.
- Carroll M. E., Lac S. T., Asencio M. et Kragh R., (1990b). Intravenous cocaine self-administration in rats is reduced by dietary L-tryptophan. *Psychopharmacology (Berl)* **100**(3): 293-300.
- Carroll C. B., Bain P.G., Teare L., Liu X., Wroath C., Parkin S.G., Fox P., Wright D., Hobart J., et Zajicek J.P., (2004). Cannabis for dyskinesia in Parkinson disease: A randomized double-blind crossover study. *µNeurology*, **63**: 1245-1250.
- Carpenter M. B. Fraser R. A., et Shriver J. E. (1968). The organization of pallidosubthalamic fibers in the monkey. *Brain Res.*, **11**: 522-559.
- Carpenter M. B., et Strominger N. (1967). Efferent fibers of the subthalamic nucleus in the monkey. A comparison of the efferent projections of the subthalamic nucleus, substantia nigra and globus pallidus. *Am. J. Anat.*, **121**: 41-72.
- Carpenter M. B., Carleton S. C., Keller J. T., et Conte P., (1981). Connections of the subthalamic nucleus in the monkey. *Brain Res.*, **224**(1): 1-29.

- Carter D. A., et Fibiger H. C. (1978). The projection of the entopeduncular nucleus and globus pallidus in rat as demonstrated by autoradiography and horseradish peroxidase histochemistry. *J. Comp. Neurol.*, **177**: 113-124.
- Cassel, S., Carouge, D., Gensburger, C., Anglard, P., Burgun, C., Dietrich, J.-B., Aunis, D., and Zwiller, J. (2006). Fluoxetine and cocaine induce the epigenetic factors MeCP2 and MBD1 in adult rat brain. *Mol. Pharmacol.* **70**, 487–492.
- Caul W. F., et Brindle N. A., (2001). Schedule-dependent effects of haloperidol and amphetamine: multiple-schedule task shows within-subject effects. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **68**(1): 53-63.
- Cerqueira J. J., Mailliet F., Almeida O. F. X., Jay T. M., et Sousa N., (2007). The prefrontal cortex as a key target of the maladaptive response to stress. *The Journal of Neuroscience*, **27**(11): 2781-2787.
- Chang H. T., Kita H. et Kitai S. T. (1983). The fine structure of the rat subthalamic nucleus : an electron microscopic study. *J. Comp. Neurol.*, **221** : 113-123.
- Chang H. T., Kita H. et Kitai S. T. (1984). The ultrastructural morphology of the subthalamo-nigral axon terminals intracellularly labeled with horseradish peroxidase. *Brain Res.*, **299**: 182-185.
- Chang, J.-Y., Shi, L.-H., Luo, F., and Woodward, D.J. (2003). High frequency stimulation of the subthalamic nucleus improves treadmill locomotion in unilateral 6-hydroxydopamine lesioned rats. *Brain Res.* **983**, 174–184.
- Chang J. Y., Shi L. H., Luo F., Zhang W. M., et Woodward D. J., (2007). Studies of the neural mechanisms of deep brain stimulation in rodent models of Parkinson's disease. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, **31**: 643-657.
- Channon S., Jones M. C., et Stephenson S., (1993). Cognitive strategies and hypothesis testing during discrimination learning in Parkinson's disease, *Neuropsychologia*, **31**: 75-82.
- Chen S. A., O'Dell L. E., Hoefer M. E., Greenwell T. N., Zorrilla E. P., et Koob G. F., (2006). Unlimited access to heroin self-administration: independent motivational markers of opiate dependence. *Neuropsychopharmacology*, **31**: 2692–2707 [Erratum, *Neuropsychopharmacology*, 2006 ; **31**: 2802].
- Chen C. C., Litvak V., Gilbertson T., Kuhn A., Lu C. S., Lee S. T., et al., (2007). Excessive synchronization of basal ganglia neurons at 20 Hz slows movement in Parkinson. *Exp. Neurol.*, **205**: 214-221.
- Cheruel, F., Dormont J. F. et Farin D., (1996). Activity of neurons of the subthalamic nucleus in relation to motor performance in the cat. *Exp. Brain. Res.*, **108**(2): 206-20.
- Childress A.-R., Mozley D. P., McElgin W., Fitzgerald J., Reivich M., et O'Brien C. P., (1999). Limbic activation during cue-induced cocaine craving. *Am. J. Psychiatry*, **156**: 11-18.
- Chrousos G. P., et Gold P. W., (1992). The concept of stress and stress sytem disorders. Overview of physical and behavioural homeostasis. *J. Am. Med. Assoc.*, **267**: 1244-1252.
- Chudasama Y., Baunez C. et Robbins T. W., (2003). Functional Disconnection of the Medial Prefrontal Cortex and Subthalamic Nucleus in Attentional Performance: Evidence for Corticosubthalamic Interaction. *J. Neurosci.*, **23**(13): 5477-85.
- Churchill, L., Swanson, C.J., Urbina, M., and Kalivas, P.W. (1999). Repeated cocaine alters glutamate receptor subunit levels in the nucleus accumbens and ventral tegmental area of rats that develop behavioral sensitization. *J. Neurochem.* **72**, 2397–2403.

- Cisek, P., and Kalaska, J.F. (2010). Neural mechanisms for interacting with a world full of action choices. *Annu. Rev. Neurosci.* **33**, 269–298.
- Clarke N. P., et Bolam J. P. (1998). Distribution of glutamate receptor subunits at neurochemically characterized synapses in the entopeduncular nucleus and subthalamic nucleus of the rat. *J. Comp. Neurol.*, **397**: 403–420.
- Coccurello R., Breyse N., et Amalric M., (2004). Simultaneous blockade of adenosine A2A and metabotropic glutamate mGlu5 receptors increase their efficacy in reversing Parkinsonian deficits in rats. *Neuropsychopharmacology*, **29**: 1451-1461.
- Cohen M. E., et Wang S. C., (1959). Respiratory neuronal activity in pons of cat. *J. Neurophysiol.*, **22**: 33-50.
- Coles S. K., Iles J. F., et Nicolopoulos-Stournaras S., (1989). The mesencephalic center controlling locomotion in the rat. *Neuroscience*, **28**: 149-157.
- Cooper J. A., Sagar H. J., Doherty S. M., Jordan N., Tidswell P. et Sullivan E. V. (1992). Different effects of dopaminergic and anticholinergic therapies on cognitive and motor function in Parkinson's disease. A follow-up study of untreated patients. *Brain*, **115**(6): 1701-1725.
- Cooper J. A., Sagar H. J., Jordan N., Harvey N. S., Sullivan E. V., (1991). Cognitive impairment in early, untreated Parkinson's disease and its relationship to motor disability. *Brain*, **114**(5):2095-2122.
- Corcuff J. B., Perlemoine C., Macia F., Tison F., coman I., Guehl D., Burbaud P., Cuny E., Baillet L., Gin H., et Rigalleau V. (2006). Subthalamic nucleus stimulation in patients with parkinson's disease does not increase serum ghrelin levels. *Br J Nutr.*, **95**:1028-1029.
- Correa M., Carlson B. B. , Wisniecki A., et Salamone J. D., (2002). Nucleus accumbens dopamine and work requirements on interval schedules. *Behav. Brain Res.*, **137**(1-2): 179-87.
- Cotzias, G.C., Van Woert, M.H., and Schiffer, L.M. (1967). Aromatic amino acids and modification of parkinsonism. *N. Engl. J. Med.* **276**, 374–379.
- Courtière, A., Hardouin, J., Locatelli, V., Turle-Lorenzo, N., Amalric, M., Vidal, F., and Hasbroucq, T. (2005). Selective effects of partial striatal 6-OHDA lesions on information processing in the rat. *Eur. J. Neurosci.* **21**, 1973–1983.
- Cousins M. S., Atherton A., Turner L., et Salamone J. D., (1996). Nucleus accumbens dopamine depletions alter relative response allocation in a T-maze cost/benefit task. *Behav Brain Res* **74**(1-2): 189-97.
- Cousins M. S., Carriero D. L., Salamone J. D., (1997). Tremulous jaw movements induced by the acetylcholinesterase inhibitor tacrine: effects of antiparkinsonian drugs. *Eur. J. Pharmacol.*, **322**: 137-145.
- Cowley M. A., Smith R. G., Diano S., et al. (2003). The distribution and mechanism of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energy homeostasis. *Neuron*, **37**: 649-61.
- Cragg, S. J., J. Baufreton, Y. Xue, J. P. Bolam and M. D. Bevan (2004). Synaptic release of dopamine in the subthalamic nucleus. *Eur. J. Neurosci.*, **20**(7): 1788-802.
- Craig W. (1918). Appetites and aversions as constituents of instincts. *Biol Bull* **34**(2): 91-107.

Cromwell H. C., et Berridge K. C., (1993). Where does damage lead to enhanced food aversion: the ventral pallidum/substantia innominata or lateral hypothalamus? *Brain Res.*, **624**(1-2): 1-10.

Cromwell H. C., et Schultz W., (2003). Effects of expectations for different reward magnitudes on neuronal activity in primate striatum. *J. Neurophysiol.*, **89**(5): 2823-38.

Cross A. J. et Joseph M. H., (1981). The concurrent estimation of the major monoamine metabolites in human and non-human primate brain by HPLC with fluorescence and electrochemical detection. *Life Sci.*, **28**: 499-505.

Crossman, A. R., M. A. Sambrook and A. Jackson (1984). Experimental hemichorea/hemiballismus in the monkey. Studies on the intracerebral site of action in a drug-induced dyskinesia. *Brain*, **107**(2): 579-96.

Crossman, A.R., Clarke, C.E., Boyce, S., Robertson, R.G., and Sambrook, M.A. (1987). MPTP-induced parkinsonism in the monkey: neurochemical pathology, complications of treatment and pathophysiological mechanisms. *Can J Neurol Sci* **14**, 428–435.

Cummings J. L., (1992). Depression in Parkinson's disease: a review. *Am. J. Psychiatry*, **149**: 443-454.

Cummings D. E., Purnell J. Q., Frayo R. S., Schmidova K., Wisse B. E., et Weigle D. S., (2001). A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes*, **50**: 1714-1719.

Czoty P. W., Reboussin B. A., Calhoun T. L., Nader S. H., et Nader M. A., (2007). Long-term cocaine self-administration under fixed-ratio and second-order schedules in monkeys. *Psychopharmacology*, **191**: 287–295.

Dalley J. W., Lääne K., Pena Y., Theobald D. E., Everitt B. J., et Robbins T. W., (2005) Attentional and motivational deficits in rats withdrawn from intravenous self-administration of cocaine or heroin. *Psychopharmacology*, **182**: 579–587

Dalley, J.W., Fryer, T.D., Brichard, L., Robinson, E.S.J., Theobald, D.E.H., Lääne, K., Peña, Y., Murphy, E.R., Shah, Y., Probst, K., et al. (2007). Nucleus accumbens D2/3 receptors predict trait impulsivity and cocaine reinforcement. *Science* **315**, 1267–1270.

Damasio A. R. (2004). *L'erreur de Descartes*. Odile Jacob, Paris.

Darbaky Y., Forni C., Amalric M., et Baunez C., (2003). High frequency stimulation of the subthalamic nucleus has beneficial antiparkinsonian effects on motor functions in rats, but less efficiency in a choice reaction time task. *European J. of Neurosci.*, **18**: 951-956.

Darbaky, Y., C. Baunez, P. Areccchi, E. Legallet and P. Apicella (2005). Reward-related neuronal activity in the subthalamic nucleus of the monkey. *Neuroreport*, **16**(11): 1241-4.

Datla, K.P., Ahier, R.G., Young, A.M.J., Gray, J.A., and Joseph, M.H. (2002). Conditioned appetitive stimulus increases extracellular dopamine in the nucleus accumbens of the rat. *Eur. J. Neurosci.* **16**, 1987–1993.

Dawson T., Mandir A., et Lee M., (2002). Animal models of Parkinson Disease: pieces of the same puzzle? *Neuron*, **35**: 219-222.

Day M., Wang Z., Ding J., An X., Ingham C. A., Shering A. F., Wokosin D., Ilijic E., Sun Z., Sampson A. R., Mugnaini E., Deutch A. Y., Sesack S. R., Arbuthnott G. W., et Surmeier D. J., (2006).

Selective elimination of glutamatergic synapses on striatopallidal neurons in Parkinson disease models. *Nat. Neurosci.*, **9**: 251-259.

Degos B., Deniau J. M., Thierry A. M., Glowinski J., Pezard L., et Maurice N., (2005). Neuroleptic-induced catalepsy: electrophysiological mechanisms of functional recovery induced by high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus. *J. Neurosci.*, **25**(33): 7687-96.

Degos B., J. M. Deniau, J. Le Cam, P. Mailly and N. Maurice (2008). Evidence for a direct subthalamo-cortical loop circuit in the rat. *Eur. J. Neurosci.*, **27**(10): 2599-610.

DeJong, W. (1994). Relapse prevention: an emerging technology for promoting long-term drug abstinence. *Int J Addict* **29**, 681–705.

Delamater A. R., LoLordo V. M., et Berridge K. C., (1986). Control of fluid palatability by exteroceptive Pavlovian signals. *J. Exp. Psychol. Anim. Behav. Process.*, **12**(2): 143-52.

Delf J. M., Ciaramitaro V. M., Parry T. J., et Chesselet M.-F., (1995). Subthalamic nucleus lesion: widespread effects on changes in gene expression induced by nigrostriatal dopamine depletion in rats. *The J. Of. Neurosci.*, **15**(10): 6562-6575.

DeLong, M. R., M. D. Crutcher and A. P. Georgopoulos (1985). Primate globus pallidus and subthalamic nucleus: functional organization. *J. Neurophysiol.*, **53**(2): 530-43.

DeLong M. R., (1990). Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci.*, **13**:281-285.

Deniau, J.M., Chevalier, G., and Feger, J. (1978). Electrophysiological study of the nigro-tectal pathway in the rat. *Neurosci. Lett.* **10**, 215–220.

Deroche-Gamonet V., Belin D., et Piazza A.V. (2004). Evidence for addiction-like behaviour in the rat. *Science*, **305**: 1014-1017.

Desbonnet, L., Temel, Y., Visser-Vandewalle, V., Blokland, A., Hornikx, V., and Steinbusch, H.W.M. (2004). Premature responding following bilateral stimulation of the rat subthalamic nucleus is amplitude and frequency dependent. *Brain Res.* **1008**, 198–204.

Deschenes, M., J. Bourassa, V. D. Doan and A. Parent (1996). A single-cell study of the axonal projections arising from the posterior intralaminar thalamic nuclei in the rat. *Eur. J. Neurosci.*, **8**(2): 329-43.

Deumens R., Blokland A. et Prickaerts J. (2002). Modeling Parkinson's disease in rats: an evaluation of 6-OHDA lesions of the nigrostriatal pathway. *Exp. Neurol.*, **175**: 303-317.

Deuschl G., Schade-Brittinger C., Krack P., Volkmann J., Schafer H., Botzel K., et al. (2006). A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.*, **355**: 896-908.

Diano S., Farr S. A., Benoit S. C., McNay E. C., da Silva I., Horvath B., Gaskin F. S., Nonaka N., Jaeger L. B., Banks W. A., Morley J. E., Pinto S., Sherwin R. S., Xu L., Yamada K. A., Sleeman M. W., Tschöp M. H., et Horvath T. L., (2006). Ghrelin controls hippocampal spine synapse density and memory performance. *Nat. Neurosci.*, **9**(3): 381-388.

Dias C. Lachize S., Boilet V., Huitelec, et Cador M., (2004). Differential effects of dopaminergic agents on locomotor sensitization and on the reinstatement of cocaine-seeking and food-seeking behaviour. *Psychopharmacology*, **175**: 414-427.

Dias-Ferreira E., Sousa J. C., Melo I., Morgado P., Mesquita A. R., Cerqueira J. J., Costa R. M., et Sousa N., (2009). Chronic stress causes frontostriatal reorganization and affects decision-making. *Science*, **325**: 621-625.

Di Chiara G., et Imperato A., (1988). Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proc Natl Acad Sci U S A* **85**(14): 5274-8.

Di Chiara G. (1995). The role of dopamine in drug abuse viewed from the perspective of its role in motivation. *Drug. Alcohol. Depend.*, **38**(2): 95-137.

Di Chiara G., (1998). A motivational learning hypothesis of the role of mesolimbic dopamine in compulsive drug use. *J. Psychopharmacol.*, **12**(1): 54-67.

Di Chiara G., (1999). Drug addiction as dopamine-dependent associative learning disorder. *Eur. J. Pharmacol.*, **375**(1-3): 13-30.

Di Chiara G., (2002). Nucleus accumbens shell and core dopamine: differential role in behavior and addiction. *Behav. Brain Res.*, **137**(1-2): 75-114.

Di Ciano, P., Underwood R. J., Hagan J. J., et Everitt B. J., (2003). Attenuation of cue-controlled cocaine-seeking by a selective D3 dopamine receptor antagonist SB-277011-A. *Neuropsychopharmacology*, **28**(2): 329-38.

Di Matteo V., Pierucci M., Esposito E., Crescimanno G., Benigno A., et Di Giovanni G., (2008). Serotonin modulation of the basal ganglia circuitry: therapeutic implication for Parkinson's disease and other motor disorders. *Prog. Brain Res.*, **172**: 423-463.

Do M. T., et Bean B. P., (2003). Subthreshold sodium currents and pacemaking of subthalamic neurons: modulation by slow inactivation. *Neuron*, **39**(1): 109-20.

Dorsey E. R., Constantinescu R., Thompson J. P., Biglan K. M., Holloway R. G., Kieburtz K., Marshall F. J., Ravina B. M., Schifitto G., Siderowf A., et Tanner C. M. (2007). Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology*, **68**:384-386.

Doshi, P.K., Chhaya, N.A., and Bhatt, M.A. (2003). Bilateral subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease. *Neurol India* **51**, 43–48.

Doshi P., et Bhargava P., (2008). Hypersexuality following subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease. *Neurol. India.*, **56**: 474-476.

Dostrovsky J. O., et Lozano A. M., (2002). Mechanisms of deep brain stimulation. *Mov. Disord.*, **17** (Suppl 3): S63-68.

Drouin, C., Darracq L., Trovero F., Blanc G., Glowinski J., Cotecchia S., et Tassin J. P., (2002). Alpha1b-adrenergic receptors control locomotor and rewarding effects of psychostimulants and opiates. *J. Neurosci.*, **22**(7): 2873-84.

Drui, G., Carnicella, S., Carcenac, C., Favier, M., Bertrand, A., Boulet, S., and Savasta, M. (2013). Loss of dopaminergic nigrostriatal neurons accounts for the motivational and affective deficits in Parkinson's disease. *Mol. Psychiatry*.

Dubois B., Malapani C., Verin M., Rogelet P., Deweer B., et Pillon B., (1994). Cognitive functions and the basal ganglia: the model of Parkinson disease. *Rev. Neurol. (Paris)*, **150**: 763-770.

- Dubois B. et Pillon B. (1997). Cognitive deficits in Parkinson's disease. *J. Neurol.*, **244**: 1-8.
- Dujardin K., Defebvre L., Krystkowiak P., Blond S., et Destee A., (2001). Influence of chronic bilateral stimulation of the subthalamic nucleus on cognitive function in Parkinson's disease. *J. Neurol.*, **248**: 603-611.
- Dunlop, B.W., and Nemeroff, C.B. (2007). The role of dopamine in the pathophysiology of depression. *Arch. Gen. Psychiatry* *64*, 327–337.
- Durif F., Debilly B., Galitzky M., Morand D., Viallet F., Borg M., Thobois S., Broussolle E., Rascol O., (2004). Clozapine improves dyskinesias in Parkinson disease: a double-blind, placebocontrolled study. *Neurology*, **62**: 381-388.
- Duvoisin R. C., (1986). On heredity, twins, and Parkinson's disease. *Ann. Neurol.*, **19**: 409-411.
- Dybdal, D. and K. Gale (2000). Postural and anticonvulsant effects of inhibition of the rat subthalamic nucleus. *J Neurosci.*, **20**(17): 6728-33.
- Eagle D. M., Baunez C., (2010). Is there an inhibitory-response-control system in the rat ? Evidence from anatomical and pharmacological studies of behavioral inhibition. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, **34**: 50-72.
- Eagle, D. M., C. Baunez, D. M. Hutcheson, O. Lehmann, A. P. Shah and T. W. Robbins (2008). Stop-signal reaction-time task performance: role of prefrontal cortex and subthalamic nucleus. *Cereb. Cortex*, **18**(1): 178-88.
- Eberle-Wang, K., I. Lucki and M.-F. Chesselet (1996). A role for the subthalamic nucleus in 5-HT_{2C}-induced oral dyskinesia. *Neuroscience*, **72**(1): 117-28.
- El Massioui N., Cheruel F., Faure A., et Conde F., (2007). Learning and memory dissociation in rats with lesions to the subthalamic nucleus or to the dorsal striatum. *Neuroscience*, **147**(4): 906-18.
- Eldridge F. L., Millihorn D. E. Kiley J. P., et Waldrop T. G. (1985). Stimulation of central command of locomotion, respiration and circulation during exercise. *Resp. Physiol.*, **59**: 313-337.
- Emmett-Oglesby, M.W., Peltier, R.L., Depoortere, R.Y., Pickering, C.L., Hooper, M.L., Gong, Y.H., and Lane, J.D. (1993). Tolerance to self-administration of cocaine in rats: time course and dose-response determination using a multi-dose method. *Drug Alcohol Depend* *32*, 247–256.
- Epstein, D.H., Preston, K.L., and Jasinski, D.R. (2006). Abuse liability, behavioral pharmacology, and physical-dependence potential of opioids in humans and laboratory animals: lessons from tramadol. *Biol Psychol* *73*, 90–99.
- Erb S., Petrovic A., Yi D., et Kayyali H., (2006). Central injections of CRF reinstate cocaine seeking in rats after postinjection delays of up to 3 h: an influence of time and environmental context. *Psychopharmacology*, **187**: 112-120.
- Erb S., Salmaso N., Rodaros D., et Stewart J., (2001). A role for the CRF-containing pathway from central nucleus of the amygdale to bed nucleus of stria terminalis in the stress-induced reinstatement of cocaine seeking in rats. *Psychopharmacology*, **158**: 360-365.
- Ettenberg, A., Koob G. F., et Bloom F. E., (1981). Response artifact in the measurement of neuroleptic-induced anhedonia. *Science*, **213**(4505): 357-9.
- Everitt, B.J., and Robbins, T.W. (2005). Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion. *Nat. Neurosci.* *8*, 1481–1489.

Eusebio A., Pogosyan A., Wang S., Averbek B., Doyle Gaynor L., Cantiniaux S., Witjas T., Limousin P., Azulay J.-P., et Brown P., (2009). Resonance in subthalamo-cortical circuits in Parkinson's disease. *Brain*,: 1-11

Eusebio A., Thevathasan W., Doyle Gaynor L., Pogosyan A., Bye E., Foltynie T., Zrinzo L., Ashkan K., Aziz T., et Brown P., (2011). Deep brain stimulation can suppress pathological synchronization in parkinsonian patients. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 82(5): 569-573.

Fage D., Guerin B., Feuerstein C., Demenge P., et Scatton B., (1984). Time course of the changes in striatal acetylcholine levels induced by pergolide and haloperidol after lesion of the nigrostriatal dopaminergic pathways in the rat. *Brain Res.*, **310**:379-383.

Fahn S., et Isgreen W.P., (1975) Long-term evaluation of amantadine and levodopa combination in parkinsonism by double-blind crossover analyses. *Neurology*, **25**:695-700.

Fearnley J. M. et Lees A. J. (1991). Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain*, **114**(5): 2283-2301.

Féger J., Hassani O. K. Mouroux M. (1997). The subthalamic nucleus and its connections. New electrophysiological and pharmacological data. *Adv. Neurol.*, **74**: 31-43.

Féger J., Robledo P., et Renwart N. (1991a). The subthalamic nucleus: new data, new questions. In G. Bernardi, M. B. Carpenter, G. D. Chiara, M. Morelli and P. Stanzione (Eds), *The Basal Gangli III*, Plenum Press, New York.

Féger J. et Mouroux M. (1991b). Demonstration of the excitatory effect of the thalamo-subthalamic efferent from the parafascicular nucleus. *C. R. Acad. Sci. III*, 313(10): 447-452.

Feger, J., C. Hammond and B. Rouzaire-Dubois (1979). Pharmacological properties of acetylcholine-induced excitation of subthalamic nucleus neurones. *Br. J. Pharmacol.*, **65**(3): 511-5.

Feger, J., M. Bevan and A. R. Crossman (1994). The projections from the parafascicular thalamic nucleus to the subthalamic nucleus and the striatum arise from separate neuronal populations: a comparison with the corticostriatal and corticosubthalamic efferents in a retrograde fluorescent double-labelling study. *Neuroscience*, **60**(1): 125-32.

Féger J., Pessiglione M., François C., Tremblay L., et Hirsch E., (2002). Experimental models of Parkinson's disease. *Ann. Pharm. Fr.*, **60**: 3-21.

Fekete E. M., et Zorilla E. P., (2007). Physiology, pharmacology, and therapeutic relevance of urocortins in mammal: ancient CRF paralogs. *Front. Neuroendocrinol.*, **28**: 1-27.

Ferrario C. R., Gorny G., Crombag H. S., Li Y., Kolb B., et Robinson T. E., (2005). Neural and behavioral plasticity associated with the transition from controlled to escalated cocaine use. *Biol. Psychiatry*, **58**: 751-759

Filion M., et Tremblay L., (1991). Abnormal spontaneous activity of globus pallidus neurons in monkeys with MPTP-induced parkinsonism. *Brain Research*, **547**: 142-151.

Fink-Jensen, A., and Mikkelsen, J.D. (1991). A direct neuronal projection from the entopeduncular nucleus to the globus pallidus. A PHA-L anterograde tracing study in the rat. *Brain Res.* 542, 175-179.

- Fiorillo, C.D., Tobler, P.N., and Schultz, W. (2003). Discrete coding of reward probability and uncertainty by dopamine neurons. *Science* 299, 1898–1902.
- Fletcher P. J., Korth K. M., Sabijan M. S., et DeSousa N. J., (1998). Injections of D-amphetamine into the ventral pallidum increase locomotor activity and responding for conditioned reward: a comparison with injections into the nucleus accumbens. *Brain Res.*, **805**(1-2): 29-40.
- Floran, B., L. Floran, D. Erlij and J. Aceves (2004). Dopamine D4 receptors inhibit depolarization-induced [3H]GABA release in the rat subthalamic nucleus. *European Journal of Pharmacology*, **498**(1-3): 97-102.
- Flores G., Liang J. J., Sierra A., Martinezfong D., Quiron R., Aceves J., et Srivastava L. K. (1999). Expression of dopamine receptors in the subthalamic nucleus of the rat: characterization using reverse transcriptase polymerase chain reaction and autoradiography. *Neuroscience*. **91**: 549-556.
- Flores, G., J. Valencia, M. G. Rosales, A. Sierra and J. Aceves (1993). Appearance of EMG activity and motor asymmetry after unilateral lesions of the dopaminergic innervation to the subthalamic nucleus in the rat. *Neurosci. Lett.*, **162**(1-2): 153-156.
- Flores, G., M. G. Rosales, S. Hernández, A. Sierra and J. Aceves (1995). 5-Hydroxytryptamine increases spontaneous activity of subthalamic neurons in the rat. *Neuroscience Letters*, **192**(1): 17-20.
- Flores, G., S. Hernandez, M. G. Rosales, A. Sierra, D. Martines-Fong, J. Flores-Hernandez and J. Aceves (1996). M3 muscarinic receptors mediate cholinergic excitation of the spontaneous activity of subthalamic neurons in the rat. *Neuroscience Letters*, **203**(3): 203-06.
- Florio, T., A. Capozzo, R. Cellini, G. Pizzuti, E. M. Staderini and E. Scarnati (2001). Unilateral lesions of the pedunculopontine nucleus do not alleviate subthalamic nucleus-mediated anticipatory responding in a delayed sensorimotor task in the rat. *Behav. Brain. Res.*, **126**(1-2): 93-103.
- Foffani G., Ardolino G., Egidio M., et al., (2006). Subthalamic oscillatory activities at beta or higher frequency do not change after high-frequency DBS in Parkinson's disease. *Brain Res. Bull.*, **69**:123–30.
- Foley P., Riederer P., (1999). Pathogenesis and preclinical course of Parkinson's disease. *J. Neural Transm. Suppl.*, **56**:31-74.
- Fonnum F., Gottesfield Z., et Grofova, I., (1978). Distribution of glutamate decarboxylase, choline acetyltransferase and aromatic amino acid decarboxylase in the basal ganglia of normal and operated rats. Evidence for striatopallidal, striatoentopeduncular and striatonigral gabaer fibers. *Brain Res.*, **143**: 125-138.
- Fox S., Silverdale M., Kellett M., Davies R., Steiger M., Fletcher N., Crossman A., et Brotchie J., (2004). Non-subtype-selective opioid receptor antagonism in treatment of levodopa-induced motor complications in Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, **19**: 554-560.
- François C., Yelnik J., Tande D., Agid Y., et Hirsch E. C., (1999). Dopaminergic cell group A8 in the monkey : anatomical organization and projections to the striatum. *J. Comp. Neurol.*, **414**: 334-347.
- Francois, C., C. Savy, C. Jan, D. Tande, E. C. Hirsch and J. Yelnik (2000). Dopaminergic innervation of the subthalamic nucleus in the normal state, in MPTP-treated monkeys, and in Parkinson's disease patients. *J. Comp. Neurol.*, **425**(1): 121-9.
- Frank M. J., Samanta J., Moustafa A. A., et Sherman S. J. (2007). Hold your horses: impulsivity, deep brain stimulation, and medication in parkinsonism. *Science*, **318**: 1309-1312.

- Fujimoto, K., et Kita H., (1993). Response characteristics of subthalamic neurons to the stimulation of the sensorimotor cortex in the rat. *Brain Res.*, **609** : 185-192.
- Fukushima M., Tokunaga K., Lupien J., Kemnitz J. W., et Bray G. A., (1987). Dynamic and static phases of obesity following lesions in PVN and VMH. *Am. J. Physiol.*, **253**(3 Pt 2): R523-9.
- Fuller T. A., Russchen F. T., et Price J. L., (1987). Sources of presumptive glutamergic/aspartergic afferents to the rat ventral striatopallidal region. *J. Comp. Neurol.*, **258**(3): 317-38.
- Galaverna O. G., Seeley R. J., Berridge K. C., Grill H. J., Epstein A. N., et Schulkin J., (1993). Lesions of the central nucleus of the amygdala. I: Effects on taste reactivity, taste aversion learning and sodium appetite. *Behav. Brain Res.*, **59**(1-2): 11-7.
- Gallagher M., McMahan R. W., et Schoenbaum G., (1999). Orbitofrontal cortex and representation of incentive value in associative learning. *J. Neurosci.*, **19**(15): 6610-4.
- Gallistel C. (1978). Irrelevance of past pleasurable. *Behavioural Brain Science*, **1**: 59-60.
- Galvan, A., and Wichmann, T. (2008). Pathophysiology of parkinsonism. *Clin Neurophysiol* **119**, 1459–1474.
- Garavan, H., and Stout, J.C. (2005). Neurocognitive insights into substance abuse. *Trends Cogn. Sci. (Regul. Ed.)* **9**, 195–201.
- Garcia L., Audin J., D'Alessandro G., Bioulac B., et Hammond C., (2003). Dual effect of high-frequency stimulation on subthalamic neuron activity. *J. Neurosci.*, **23**(25): 8743-51.
- Garcia L., D'Alessandro G., Fernagut P. O., Bioulac B., et Hammond C., (2005). Impact of high-frequency stimulation parameters on the pattern of discharge of subthalamic neurons. *J. Neurophysiol.*, **94**(6): 3662-9.
- Garcia-Rill E., (1986). The basal ganglia and the locomotor regions. *Brain Res. Rev.*, **11**: 47-63.
- Garcia-Rill E., (1991). The pedunculopontine nucleus. *Prog. Neurobiol.*, **36**: 363-389.
- Gauthier, J., M. Parent, M. Levesque and A. Parent (1999). The axonal arborization of single nigrostriatal neurons in rats. *Brain Res.*, **834**(1-2): 228-32.
- George O., Mandyam C. D., Wee S., Koob G. F., (2008). Extended access to cocaine self-administration produces long-lasting prefrontal cortex-dependent working memory impairments. *Neuropsychopharmacology*, **33**: 2474–2482.
- Georgopoulos A.P., DeLong M. R., et Crutcher M. D., (1983). Relations between parameters of step-tracking movements and single cell discharge in the globus pallidus and subthalamic nucleus of the behaving monkey. *J. Neurosci.*, **3**: 1586-1598.
- Gerfen C. R., Staines W. A., Arbuthnott G. W., et Fibiger H. C., (1982). Crossed connections of the substantia nigra in the rat. *J. Comp. Neurol.*, **207**: 283-303.
- Gerfen, C.R. (1985). The neostriatal mosaic. I. Compartmental organization of projections from the striatum to the substantia nigra in the rat. *J. Comp. Neurol.* **236**, 454–476.
- Gerfen C. R., Engber T. M., Mahan L. C., Susel Z., Chase T. N., Monsma F. J., Jr., et Sibley D. R., (1990). D1 and D2 dopamine receptor-regulated gene expression of striatonigral and striatopallidal neurons. *Science*, **250**: 1429-1432.

- Gerfen C. R., McGinty J. F., et Young W. S., (1991). Dopamine differentially regulates dynorphin, substance P, and enkephalin expression in striatal neurons: in situ hybridization histochemical analysis. *J. Neurosci.*, **11**:1016-1031.
- Gerfen, C.R. (1992). The neostriatal mosaic: multiple levels of compartmental organization in the basal ganglia. *Annu. Rev. Neurosci.* *15*, 285–320.
- Gerfen, C.R., Keefe, K.A., and Gauda, E.B. (1995). D1 and D2 dopamine receptor function in the striatum: coactivation of D1- and D2-dopamine receptors on separate populations of neurons results in potentiated immediate early gene response in D1-containing neurons. *J. Neurosci.* *15*, 8167–8176.
- Gerfen C. R., (2000). Dopamine-mediated gene regulation in models of Parkinson's disease. *Ann. Neurol.* **47**:S42-50; discussion S50-42.
- Gerlach M. et Riederer P., (1996). Animal models of Parkinson's disease: an empirical comparison with the phenomenology of the disease in man. *J. Neural Transm.*, **103**: 987-1041.
- German D. C., et Bowden D. M., (1974). Catecholamine systems as the neural substrate for intracranial self-stimulation: a hypothesis. *Brain Res.*, **73**(3): 381-419.
- Gill S. S., et Heywood P., (1997). Bilateral dorsolateral subthalamotomy for advanced Parkinson's disease. *Lancet*, **350**: 1224.
- Gironell, A., Pascual-Sedano, B., Otermin, P., and Kulisevsky, J. (2002). Weight gain after functional surgery for Parkinson's disease. *Neurologia* *17*, 310–316.
- Giufreda R., Li Voisi G., Maugeri G., et Perciavalle V., (1985). Influences of pyramidal tract on the subthalamic nucleus in the cat. *Neurosci. Lett.*, **54**: 231-235.
- Glowinski, J. and J. Axelrod (1965). Effect of Drugs on the Uptake, Release, and Metabolism of H3-Norepinephrine in the Rat Brain. *J Pharmacol Exp Ther* **149**: 43-9.
- Goeders, N.E., Bienvu, O.J., and De Souza, E.B. (1990). Chronic cocaine administration alters corticotropin-releasing factor receptors in the rat brain. *Brain Res.* *531*, 322–328.
- Goeders N. E., (2002). Stress and cocaine addiction. *Perspectives in Pharmacology*, **301**(3): 785-759.
- Goeders N. E., et Guerin G. F., (1994). Non-contingent electric footshock facilitates the acquisition of intravenous cocaine self-administration in rats. *Psychopharmacology*, **114**: 63-70.
- Goeders N. E., et Guerin G. F., (1996a). Effects of surgical and pharmacological adrenalectomy on the initiation and maintenance of intravenous cocaine self-administration in rats. *Brain Res.*, **722**: 145-152.
- Goeders N. E., et Guerin G. F., (1996b). Role of corticosterone in intravenous cocaine self-administration in rats, *Neuroendocrinology*, **64**: 337-348.
- Goedert M., Spillantini M. G., et Davies S. W., (1998). Filamentous nerve cell inclusions in neurodegenerative diseases. *Curr. Opin. Neurobiol.*, **8**: 619-632.
- Goetz C. G., Damier P., Hicking C., Laska E., Muller T., Olanow C. W., Rascol O., et Russ H., (2007). Sarizotan as a treatment for dyskinesias in Parkinson's disease: a double-blind placebocontrolled trial. *Mov. Disord.*, **22**: 179-186.

- Goldstein, R.Z., Tomasi, D., Alia-Klein, N., Honorio Carrillo, J., Maloney, T., Woicik, P.A., Wang, R., Telang, F., and Volkow, N.D. (2009). Dopaminergic response to drug words in cocaine addiction. *J. Neurosci.* **29**, 6001–6006.
- Gong W., Neill D., et Justice J. B. Jr., (1996). Conditioned place preference and locomotor activation produced by injection of psychostimulants into ventral pallidum. *Brain Res.*, **707**(1): 64-74.
- Gong W., Neill D., et Justice J. B. Jr., (1997). 6-Hydroxydopamine lesion of ventral pallidum blocks acquisition of place preference conditioning to cocaine. *Brain Res.*, **754**(1-2): 103-12.
- Goodman A. (2008). Neurobiology of addiction: An integrative review. *Biochemical Pharmacology Addiction Special Issue*, **75**(1): 266-322.
- Gotham A. M., Brown R. G. et Marsden C. D., (1986). Depression in Parkinson's disease: a quantitative and qualitative analysis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **49**: 381-389.
- Grace A. A., (1991). Regulation of spontaneous activity and oscillatory spike firing in rat midbrain dopamine neurons recorded in vitro. *Synapse*, **7**: 221-234.
- Gradinaru V., Mogri M., Thompson K. R., Henderson J. M., et Deisseroth K., (2009). Optical deconstruction of parkinsonian neural circuitry. *Science*, **324** : 354-359.
- Graeff F. G., (1994). Neuroanatomy and neurotransmitter regulation of defensive behaviors and related emotions in mammals. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, **27**: 811-829.
- Granata A. R. Et Kitai S. T., (1989). Intracellular analysis of excitatory subthalamic inputs to the pedunculopontine neurons. *Brain Res.*, **488**: 57-72.
- Grant S., London E. D., et Newlin D. B., (1996). Activation of memory circuits during cue-elicited craving. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **93**: 12040-12045.
- Gray J. A., et McNaughton N., (2003). *The neuropsychology of anxiety: an enquiry into the functions of the speto-hippocampal system*, 2nd ed. Oxford Psychology Series n°3, Oxford University Press.
- Graybiel, A.M. (1990). Neurotransmitters and neuromodulators in the basal ganglia. *Trends Neurosci.* **13**, 244–254.
- Graybiel A. M. et Rauch S. L., (2000a.). Toward a neurobiology of obsessive-compulsive disorder. *Neuron*, **28**: 343-347.
- Graybiel, A.M. (2000b.). Basal Ganglia. *Curr. Biol.* **10**, R509–R511.
- Graziella De Montis, M., Co, C., Dworkin, S.I., and Smith, J.E. (1998). Modifications of dopamine D1 receptor complex in rats self-administering cocaine. *Eur. J. Pharmacol.* **362**, 9–15.
- Grillner S. (1981). Control of locomotion in bipeds, tetrapods and fish. In V. B. Brooks (Ed.). *Handbook of Physiology, Section I: The Nervous System, Vol. II: Motor Control, Part 2*, American Physiological Society, Bethesda, MD, pp. 1179-1236.
- Groenewegen H. J., et Berendse H. W., (1990a). Connections of the subthalamic nucleus with ventral striatopallidal parts of the basal ganglia in the rat. *J. Comp. Neurol.*, **294**(4): 607-22.
- Groenewegen H. J., Berendse H. W., Wolters J. G., et Lohman A. H., (1990b). The anatomical relationship of the prefrontal cortex with the striatopallidal system, the thalamus and the amygdala: evidence for a parallel organization. *Prog. Brain. Res.*, **85**: 95-116; discussion 16-8.

- Groenewegen H. J., Berendse H. W., et Haber S. N., (1993). Organization of the output of the ventral striatopallidal system in the rat: ventral pallidal efferents. *Neuroscience*, **57**(1): 113-42.
- Groenewegen H. J., Wright C. I., Beijer A. V., et Voorn P., (1999). Convergence and segregation of ventral striatal inputs and outputs. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **877**: 49-63.
- Gubellini P., Salin P., Kerkerian-Le Goff L., et Baunez C., (2009). Deep brain stimulation in neurological disease and experimental models: from molecule to complexe behavior. *Progress in Neurobiology*, **89**: 79-123.
- Guiot G., et Brion S., (1952). Neurosurgery of choreoathetotic and Parkinsonian syndromes. *Sem. Hop.*, **28**: 2095-2099.
- Guttman M., (1997). Double-blind comparison of pramipexole and bromocriptine treatment with placebo in advanced Parkinson's disease. International Pramipexole-Bromocriptine Study Group. *Neurology*, **49**:1060-1065.
- Haber S. N., Groenewegen H. J., Grove E. A., et Nauta W. J. (1985). Efferent connections of the ventral pallidum: evidence of a dual striato pallidofugal pathway. *J. Comp. Neurol.*, **235**: 322-335.
- Haber S. N., Fudge J. L., McFarland N. R., (2000). Striatonigrostriatal pathways in primates form an ascending spiral from the shell to the dorsolateral striatum. *J. Neurosci.*, **20**(6):2369-82.
- Hamada, I. et M. R. DeLong (1992). Excitotoxic acid lesions of the primate subthalamic nucleus result in transient dyskinesias of the contralateral limbs. *J. Neurophysiol.*, **68**(5): 1850-8.
- Hamani, C., J. A. Saint-Cyr, J. Fraser, M. Kaplitt and A. M. Lozano (2004). The subthalamic nucleus in the context of movement disorders. *Brain*, **127**(1): 4-20.
- Hammond C., Deniau J. M., Rizk A. et Féger J. (1978a.). Electrophysiological demonstration of an excitatory subthalamo-nigral pathway in the rat. *Brain Res.*, **151**: 235-244.
- Hammond C., Rouzaire-Dubois B., Féger J., Jackson A., et Crossman A.R. (1983a). Anatomical and electrophysiological studies on the reciprocal projections between the subthalamic nucleus and nucleus tegmenti pedunculopontinus in the rat. *Neuroscience*, **9**: 41-52.
- Hammond C., Shibasaki T., et Rouzaire-Dubois B. (1983b). Branched output neurons of the rat subthalamic nucleus: electrophysiological study of the synaptic effects on identified cells in the two main target nuclei, the entopeduncular nucleus and the substantia nigra. *Neuroscience*, **9**: 511-520.
- Hammond, C. and J. Yelnik (1983). Intracellular labelling of rat subthalamic neurones with horseradish peroxidase: computer analysis of dendrites and characterization of axon arborization. *Neuroscience*, **8**(4): 781-90.
- Hammond, C., J. Feger, B. Bioulac and J. P. Souteyrand (1979). Experimental hemiballism in the monkey produced by unilateral kainic acid lesion in corpus Luysii. *Brain. Res.*, **171**(3): 577-80.
- Hammond C., Ammari R., Bioulac B., et Garcia L., (2008). Latest view on the mechanism of action of deep brain stimulation. *Mov. Disord.*, **23**: 2111-2121.
- Hardman C. D., Halliday G. M., McRitchie D. A., et Morris J. G., (1997). The subthalamic nucleus in Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, **56**(2):132-142.
- Hardman, C. D., J. M. Henderson, D. I. Finkelstein, M. K. Horne, G. Paxinos and G. M. Halliday (2002). Comparison of the basal ganglia in rats, marmosets, macaques, baboons, and humans: volume

and neuronal number for the output, internal relay, and striatal modulating nuclei. *J. Comp. Neurol.*, **445**: 238-255.

Harnishfeger K., (1995). Development of cognitive inhibition. In: Dagenbach D., Brainerd C. (Eds.), *Interference and Inhibition in Cognition*. Academic, San Diego, pp. 547-565.

Hao, J., Cabeza de Vaca, S., Pan, Y., and Carr, K.D. (2006). Effects of central leptin infusion on the reward-potentiating effect of D-amphetamine. *Brain Res.* **1087**, 123–133.

Hartmann-Von Monakow K., Akert K., et Künzle H., (1978). Projections of the precentral motor cortex and other cortical areas of the frontal lobe to the subthalamic nucleus in the monkey. *Exp. Brain Res.*, **33**: 395-403.

Hartman, D.S., and Civelli, O. (1997). Dopamine receptor diversity: molecular and pharmacological perspectives. *Prog Drug Res* **48**, 173–194.

Hashimoto T., Elder C. M., Okun M. S., Patrick S. K., et Vitek J. L., (2003). Stimulation of the subthalamic nucleus changes the firing pattern of pallidal neurons. *J Neurosci* **23**(5): 1916-23.

Hassani, O.-K., C. François, J. Yelnik and J. Féger (1997). Evidence for a dopaminergic innervation of the subthalamic nucleus in the rat. *Brain Research*, **749**(1): 88-94.

Hassani O.-K., Mouroux M, Feger J. (1996). Increased subthalamic neuronal activity after nigral dopaminergic lesion independent of disinhibition via the globus pallidus. *Neuroscience*. **72**(1):105–115.

Hassani O.-K. and J. Feger (1999). Effects of intrasubthalamic injection of dopamine receptor agonists on subthalamic neurons in normal and 6-hydroxydopamine-lesioned rats: an electrophysiological and c-Fos study. *Neuroscience*, **92**(2): 533-43.

Hassani O.-K., Cromwell H. C., et Schultz W., (2001). Influence of expectation of different rewards on behavior-related neuronal activity in the striatum. *J. Neurophysiol.*, **85**(6): 2477-89.

Hassler R., Usunoff K. G., Romansky K. V. et Christ J.F. (1982). Electron microscopy of the subthalamic nucleus in the baboon. I. Synaptic organisation of the subthalamic nucleus in the baboon. *J. Hirnforsch.*, **23** : 597-611.

Hauber W. (1998). Blockade of subthalamic dopamine D1 receptors elicits akinesia in rats. *Neuroreport*, **9**(18): 4115-8.

Hauber W., Nagel J., Sauer R., et Muller C. E., (1998). Motor effects induced by a blockade of adenosine A2A receptors in the caudate-putamen. *Neuroreport*, **9**: 1803-1806.

Hazrati, L.N., Parent, A., Mitchell, S., and Haber, S.N. (1990). Evidence for interconnections between the two segments of the globus pallidus in primates: a PHA-L anterograde tracing study. *Brain Res.* **533**, 171–175.

Hazrati, L.N., and Parent, A. (1991). Projection from the external pallidum to the reticular thalamic nucleus in the squirrel monkey. *Brain Res.* **550**, 142–146.

Hazrati L.-N. et Parent A. (1992a.). Convergence of subthalamic and striatal afferents at pallidal level in primates: an anterograde double-labeling study with biocytin and PHA-L. *Brain Res.*, **569**: 142-146.

Hazrati L.-N. et Parent A. (1992b.). Differential patterns of arborization of striatal and subthalamic fibers in the two pallidal segments in primate. *Brain Res.*, **598**: 311-315.

Hazrati L.-N. et Parent A. (1993). Striatal and subthalamic afferents to the primate pallidum : interactions between two opposite chemospecific neuronal system. In G. W. Arbuthnott and P. C. Emson (Eds.), *Chemical Signalling in the Basal Ganglia, Progress in Brain Research, Vol. 99, Ch. 6*, pp. 89-104.

Henderson, J. M., Annett L. E., Torres E. M., et Dunnett S. B., (1998). Behavioural effects of subthalamic lesions in the hemiparkinsonian marmoset (*Callithrix jacchus*). *Eur. J. Neurosci.*, **10**: 689-698.

Henderson J. M., Annett L. E., Ryan L. J., Chiang W., Hidaka S., Torres E. M., et Dunnett S. B., (1999). Subthalamic nucleus lesions induce deficits as well as benefits in the hemiparkinsonian rat. *Eur. J. Neurosci.*, **11**(8): 2749-57.

Henderson J. M., Carpenter K., Cartwright H., et Halliday G. M., (2000). Loss of thalamic intralaminar nuclei in progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease: clinical and therapeutic implications. *Brain*, **123**(7): 1410-1421.

Hennessy J. W., et Levine S., (1979). Stress, arousal, and the pituitary-adrenal system: a psychoendocrine hypothesis. In: J. M. Spregue & A. N. Epstein (eds.), *Progress in psychobiology and physiological psychology, 8th ed.*, New-York, Academic Press, pp. 133-178.

Henry B., Fox S. H., Crossman A. R., et Brochie J. M., (2001). Mu- and delta-opioid receptor antagonists reduce levodopa-induced dyskinesia in the MPTP-lesioned primate model of Parkinson's disease. *Exp. Neurol.*, **171**: 139-146.

Hernandez L., et Hoebel B. G., (1988). Food reward and cocaine increase extracellular dopamine in the nucleus accumbens as measured by microdialysis. *Life Sci.*, **42**(18): 1705-12.

Hernandez PJ, Schiltz CA, Kelley AE. (2006). Dynamic shifts in corticostriatal expression patterns of the immediate early genes Homer 1a and Zif268 during early and late phases of instrumental training. *Learn. Mem.*, **13**(5):599-608.

Herzog J., Reiff J., Krack P., Witt K., Schrader B., Muller D., et al. (2003). Manic episode with psychotic symptoms induced by subthalamic nucleus stimulation in a patient with Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, **18**: 1382-1384.

Hikosaka, O., Nakamura, K., and Nakahara, H. (2006). Basal ganglia orient eyes to reward. *J. Neurophysiol.* **95**, 567–584.

Hillegaart V., et Ahlenius S., (1987). Effects of raclopride on exploratory locomotor activity, treadmill locomotion, conditioned avoidance behaviour and catalepsy in rats: behavioural profile comparisons between raclopride, haloperidol and preclamol. *Pharmacol. Toxicol.*, **60**: 350-354.

Hiroi N., et White N. M., (1993). The ventral pallidum area is involved in the acquisition but not expression of the amphetamine conditioned place preference. *Neurosci. Lett.*, **156**(1-2): 9-12.

Hirsch E., Graybiel A. M., et Agid Y. A., (1988). Mlanized dopaminergic neurons are differentially susceptible to degeneration in Parkinson's disease. *Nature*, **334**: 345-348.

Hodos W. (1961). Progressive ratio as a measure of reward strength. *Science*, **134**: 943-4.

Hoff, A.L., Riordan, H., Morris, L., Cestaro, V., Wieneke, M., Alpert, R., Wang, G.J., and Volkow, N. (1996). Effects of crack cocaine on neurocognitive function. *Psychiatry Res* **60**, 167–176.

- Holland P. C., (1990). Event representation in Pavlovian conditioning: image and action. *Cognition*, **37**(1-2): 105-31.
- Hollerman J. R., et Grace A. A., (1992). Subthalamic nucleus cell firing in the 6-OHDA-treated rat: basal activity and response to haloperidol. *Brain Res.*, **590**: 291-299.
- Holsheimer J., Demeulemeester H., Nuttin B., et de Sutter P., (2000). Identification of the target neuronal elements in electrical deep brain stimulation. *Eur. J. Neurosci.*, **12**: 4573-4577.
- Horvitz J. C., et Ettenberg A., (1991). Conditioned incentive properties of a food-paired conditioned stimulus remain intact during dopamine receptor blockade. *Behav. Neurosci.*, **105**(4): 536-41.
- Houeto J. L., Damier P., Bejjani P. B., Staedler C., Bonnet A. M., Arnulf I., Pidoux B., Dormont D., Cornu P., et Agid Y., (2000). Subthalamic stimulation in Parkinson's disease: a multidisciplinary approach. *Arch. Neurol.*, **57**: 701-707.
- Houeto J. L., Mesnage V., Mallet L., Pillon B., Gargiulo M., du Moncel S. T., Bonnet A. M., Pidoux B., Dormont D., Cornu P., et Agid Y., (2002). Behavioural disorders, Parkinson's disease and subthalamic stimulation. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **72**: 701-707.
- Hubner C. B., et Koob G. F., (1990). The ventral pallidum plays a role in mediating cocaine and heroin self-administration in the rat. *Brain Res.*, **508**(1): 20-9.
- Hubner, C.B., and Moreton, J.E. (1991). Effects of selective D1 and D2 dopamine antagonists on cocaine self-administration in the rat. *Psychopharmacology (Berl.)* **105**, 151–156.
- Huerta M. F., Krubitzer L. A., et Kaas J. H., (1986). Frontal eye field as defined by intracortical microstimulation in squirrel monkeys and macaque monkeys. I. Subcortical connections. *J. Comp. Neurol.*, **253**: 415-439.
- Hursh S. R., (1991). Behavioral economics of drug self-administration and drug abuse policy. *J. Exp. Anal. Behav.*, **56**: 377–393.
- Ikeda H., Saigusa T., Kamei J., Koshikawa N., et Cools A. R., (2013). Spiraling dopaminergic circuitry from the ventral striatum to dorsal striatum is an effective feed-forward loop. *Neuroscience*, **24**:126-134. doi: 10.1016/j.neuroscience.2013.03.023.
- Ikemoto S., et Panksepp J., (1996). Dissociations between appetitive and consummatory responses by pharmacological manipulations of reward-relevant brain regions. *Behav. Neurosci.*, **110**(2): 331-45.
- Ikemoto S., et Panksepp J., (1999). The role of nucleus accumbens dopamine in motivated behavior: a unifying interpretation with special reference to reward-seeking. *Brain Res. Brain Res. Rev.*, **31**(1): 6-41.
- Im, H.-I., Hollander, J.A., Bali, P., and Kenny, P.J. (2010). MeCP2 controls BDNF expression and cocaine intake through homeostatic interactions with microRNA-212. *Nat. Neurosci.* **13**, 1120–1127.
- Inase M., Tokuno H., Nambu A., Akazawa T., et Takada M. (1999). Corticostriatal and corticosubthalamic input zones from the presupplementary motor area in the macaque monkey: comparison with the input zones from the supplementary motor area. *Brain Research*, **833**(2): 191-201.
- Ingham C. A., Hood S. H., et Arbuthnott G. W., (1989). Spine density on neostriatal neurones changes with 6-hydroxydopamine lesions and with age. *Brain Res.*, **503**: 334-338.

- Iribe Y., Moore K., Pang K. C., etTepper J. M., (1999). Subthalamic stimulation-induced synaptic responses in substantia nigra pars compacta dopaminergic neurons in vitro. *J. Neurophysiol.*, **82**(2): 925-33.
- Isoda, M. and O. Hikosaka (2008). Role for Subthalamic Nucleus Neurons in Switching from Automatic to Controlled Eye Movement. *J. Neurosci.*, **28**(28): 7209-18.
- Ito R., Dalley J. W., Robbins T. W., et Everitt B. J., (2002). Dopamine Release in the Dorsal Striatum during Cocaine-Seeking Behavior under the Control of a Drug-Associated Cue. *The Journal of Neuroscience*, **22**(14): 6247-6253.
- Iversen, L. L. (1973). Catecholamine uptake processes. *Br. Med. Bull.*, **29**(2): 130-5.
- Iwahori N. (1978). A Golgi study on the subthalamic nucleus of the cat. *J. Comp. Neurol.*, **182** : 383-398.
- Jachson A., et Crossman A. R. (1981a). Subthalamic nucleus efferent projection to the cerebral cortex. *Neuroscience*, **6**: 2367-2377.
- Jachson A., et Crossman A. R. (1981b). Subthalamic nucleus efferent projection to nucleus tegmenti pedunculopontinus in the rat. *Neurosci. Lett.*, **22**: 17-22.
- Jachson A., et Crossman A. R. (1983). Nucleus tegmenti pedunculopontinus: efferent connections with special reference to basal ganglia, studied in the rat by anterograde and retrograde transport of horseradish peroxidase. *Neuroscience*, **10**: 725-765.
- Jankovic J., Cardoso F., Grossman R. G., et Hamilton W.J., (1995). Outcome after stereotactic thalamotomy for parkinsonian, essential, and other types of tremor. *Neurosurgery*, **37**: 680-686; discussion 686-687.
- Jankovic J., Rajput A. H., McDermott M. P., et Perl D. P., (2000). The evolution of diagnosis in early Parkinson disease. *Parkinson Study Group*, **57**: 369-372.
- Jellinger K., et Bliesath H., (1987). Adjuvant treatment of Parkinson's disease with budipine: a double-blind trial versus placebo. *J. Neurol.*, **234**: 280-282.
- Jellinger K. A., (1998). Dementia with grains (argyrophilic grain disease). *Brain Pathol.*, **8**: 377-386.
- Jenkinson, N., Kühn, A.A., and Brown, P. (2013). Gamma oscillations in the human basal ganglia. *Exp. Neurol.* **245**, 72–76.
- Jenner P., (2003). The MPTP-treated primate as a model of motor complications in Parkinson's disease: primate model of motor complications. *Neurology*, **61**: S4-S11.
- Joel, D. and I. Weiner (1997). The connections of the primate subthalamic nucleus: indirect pathways and the open-interconnected scheme of basal ganglia-thalamocortical circuitry. *Brain Research Reviews*, **23**(1-2): 62-78.
- Joel D., Weiner I., (2000). The connections of the dopaminergic system with the striatum in rats and primates: an analysis with respect to the functional and compartmental organization of the striatum. *Neuroscience*, **96**(3): 451-74.
- Jonhson M. D., Miocinovic S., McIntyre C. C., et Vitek J. L., (2008). Mechanisms and targets of deep brain stimulation in movement disorders. *Neurotherapeutics*, **5**: 294-308.

- Jones G. H., et Robbins T. W., (1992). Differential effects of mesocortical, mesolimbic, and mesostriatal dopamine depletion on spontaneous, conditioned, and drug-induced locomotor activity. *Pharmacol Biochem Behav* **43**(3): 887-95.
- Jorgensen H. U., Werdelin L., Lokkegaard A., Westerterp K. R., et simonsen L., (2012). Free-living expenditure reduced after deep brain stimulation surgery for Parkinson disease. *Clin Physiol Funct Imaging*, **32**(3): 214-220.
- Kaatz, K. W. and R. L. Albin (1995). Intrastratial and intrasubthalamic stimulation of metabotropic glutamate receptors: a behavioral and Fos immunohistochemical study. *Neuroscience*, **66**(1): 55-65.
- Kafetzopoulos E. et Papadopoulos G., (1983). Turning behavior after unilateral lesion of the subthalamic nucleus in the rat. *Behav. Brain Res.*, **8**: 217-223.
- Kalivas P. W., et Duffy P., (1990). Effect of acute and daily cocaine treatment on extracellular dopamine in the nucleus accumbens. *Synapse*, **5**: 48-58.
- Kalivas, P.W., and Duffy, P. (1998). Repeated cocaine administration alters extracellular glutamate in the ventral tegmental area. *J. Neurochem.* **70**, 1497–1502.
- Kampman K. M., Volpicelli J. R., McGinnis D. E., Alterman A. I., Weinrieb R. M., D'Angelo L. Et al., (1998). Reliability and validity of the cocaine selective severity assessment. *Addict. Behav.*, **23**: 449-461.
- Kanazawa I., Mashall G. R., et Kelly J. S. (1976). Afferents to the rat substantia nigra studied with horseradish peroxidase, with special reference to fibers from the subthalamic nucleus. *Brain Res.*, **115**: 485-491.
- Katzenschlager R., Manson A. J., Evans A., Watt H., et Lees A. J., (2004) Low dose quetiapine for drug induced dyskinesias in Parkinson's disease: a double blind cross over study. *J Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **75**: 295-297.
- Kawagoe, R., Takikawa, Y., and Hikosaka, O. (2004). Reward-predicting activity of dopamine and caudate neurons--a possible mechanism of motivational control of saccadic eye movement. *J. Neurophysiol.* **91**, 1013–1024.
- Kebabian, J.W., and Calne, D.B. (1979). Multiple receptors for dopamine. *Nature* **277**, 93–96.
- Kelly, P. H., et Iversen S. D., (1976). Selective 6OHDA-induced destruction of mesolimbic dopamine neurons: abolition of psychostimulant-induced locomotor activity in rats. *Eur. J. Pharmacol.*, **40**(1): 45-56.
- Kelley A. E., Baldo B. A., Pratt W. E., et Will M. J., (2005). Corticostriatal-hypothalamic circuitry and food motivation: Integration of energy, action and reward. *Physiology & Behavior Purdue University Ingestive Behavior Research Center Symposium. Dietary Influences on Obesity: Environment, Behavior and Biology*, **86**(5): 773-95.
- Kelley A. E., et Delfs J. M., (1991). Dopamine and conditioned reinforcement. I. Differential effects of amphetamine microinjections into striatal subregions. *Psychopharmacology (Berl.)*, **103**(2): 187-96.
- Kempster P. A., Gibb W. R., Stern G. M., et Lees A. J., (1989). Asymmetry of substantia nigra neuronal loss in Parkinson's disease and its relevance to the mechanism of levodopa related motor fluctuations. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **52**: 72-76.

- Killcross, A.S., Everitt, B.J., and Robins, T.W. (1997). Symmetrical effects of amphetamine and alpha-flupenthixol on conditioned punishment and conditioned reinforcement: contrasts with midazolam. *Psychopharmacology (Berl.)* **129**, 141–152.
- Kim R., Nakano K., Jayaraman A., et Carpenter M. B. (1976). Projections of the globus pallidus and adjacent structures: an autoradiographic study in the monkey. *J. Comp. Neurol.*, **169**: 263-290.
- Kippin T. E., Fuchs R. A., et See R. E., (2006). Contributions of prolonged contingent and noncontingent cocaine exposure to enhanced reinstatement of cocaine seeking in rats. *Psychopharmacology*, **187**: 60–67.
- Kish S. J., Shannak K., et Hornykiewicz O., (1988). Uneven pattern of dopamine loss in the striatum of patients with idiopathic Parkinson's disease. Pathophysiologic and clinical implications. *N. Engl. J. Med.*, **318**: 876-880.
- Kita H., Chang H. T., et Kitai S. T. (1983). The morphology of intracellularly labeled rat subthalamic neurons: a light microscopic analysis. *J. Comp. Neurol.*, **215**: 245-257.
- Kita, H. and S. T. Kitai (1987). Efferent projections of the subthalamic nucleus in the rat: light and electron microscopic analysis with the PHA-L method. *J. Comp. Neurol.*, **260**(3): 435-52.
- Kita H., et Kitai S. T. (1991). Intracellular study of rat globus pallidus neurons: membrane properties and responses to neostriatal, subthalamic and nigral stimulation. *Brain Res.*, **564**: 296-305.
- Kita, H., and Kitai, S.T. (1994). The morphology of globus pallidus projection neurons in the rat: an intracellular staining study. *Brain Res.* **636**, 308–319.
- Kita H., Tachibana Y., Nambu A., et Chiken S., (2005). Balance of monosynaptic excitatory and disynaptic inhibitory responses of the globus pallidus induced after stimulation of the subthalamic nucleus in the monkey. *J. Neurosci.*, **25**(38): 8611-9.
- Kitada T., Asakawa S., Hattori N., Matsumine H., Yamamura Y., Minoshima S., Yokochi M., Mizuno Y., et Shimizu N., (1998). Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature*, **392**: 605-608.
- Kitai S.T. et Kita H., (1987). Anatomy and physiology of the subthalamic nucleus: a driving force of the basal ganglia. In M. B. Carpenter and A. Jayaraman (Eds.), *The Basal Ganglia II _ Structure and Function: Current Concepts*, Plenum Press, New York, pp. 357-373.
- Kitai, S. T. and J. M. Deniau (1981). Cortical inputs to the subthalamus: intracellular analysis. *Brain Research*, **214**(2): 411-15.
- Klein J., Winter C., Coquery N., Heinz A., Morgenstern R., Kupsch A, et Juckel G. (2010). Lesion of the medial prefrontal cortex and subthalamic nucleus selectively affect depression-like behaviour in rats. *Behavioural Brain Research*, **213**: 73-81.
- Klitenick M. A., Deutch A. Y., Churchill L., et Kalivas P. W., (1992). Topography and functional role of dopaminergic projections from the ventral mesencephalic tegmentum to the ventral pallidum. *Neuroscience*, **50**(2): 371-86.
- Knackstedt, L.A., and Kalivas, P.W. (2007). Extended access to cocaine self-administration enhances drug-primed reinstatement but not behavioral sensitization. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **322**, 1103–1109.
- Knobel D., Aybek S., Pöllo C., Vingerhoets F. J., et Berney A., (2008). Rapid resolution of dopamine dysregulation syndrome (DDS) after subthalamic DBS for Parkinson disease (PD): a case report. *Cogn. Behav. Neurol.*, **21**: 187-189.

- Kojima M., Hosoda H., Date Y., Nakato M., Matsuo H., et Kangawa K., (1999). Chrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*, **402**: 656-660.
- Koller W. C., (1986). Pharmacologic treatment of parkinsonian tremor. *Arch. Neurol.*, **43**:126-127.
- Kolomiets, B. P., J. M. Deniau, P. Mailly, A. Menetrey, J. Glowinski and A. M. Thierry (2001). Segregation and convergence of information flow through the cortico-subthalamic pathways. *J. Neurosci.*, **21**(15): 5764-72.
- Konieczny J., Ossowska K., Wolfarth S., et Pilc A., (1998). LY354740, a group II metabotropic glutamate receptor agonist with potential antiparkinsonian properties in rats. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, **358**: 500-502.
- Konorski J. (1967). *Integrative activity of the brain*, University of Chicago Press.
- Koob, G.F., Le, H.T., and Creese, I. (1987). The D1 dopamine receptor antagonist SCH 23390 increases cocaine self-administration in the rat. *Neurosci. Lett.* **79**, 315–320.
- Koob G. F., (1995). Animal models of drug addiction. In: F. E. Bloom & D. J. Kupfer (eds.), *Psychopharmacology: the fourth generation of progress*. New York. Raven Press, pp. 758-772.
- Koob G. F., (1999). Corticotropin-releasing factor, norepinephrine, and stress. *Biol. Psychiatry*, **46**: 1167-1180.
- Koob G. F., et Kreek M., (2007). Stress, dysregulation of drug reward pathways, and the transition to drug dependence. *Am. J. Psychiatry*, **164**: 1149-1159.
- Koob, G. F., et Le Moal M., (1997). Drug abuse: hedonic homeostatic dysregulation. *Science*, **278**: 52-58.
- Koob, G. F., et Le Moal M., (2001). Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis. *Neuropsychopharm.*, **24**(2): 97-129.
- Koob, G. F., et Le Moal M., (2005). Plasticity of reward neurocircuitry and the « dark side » of drug addiction. *Nat. Neurosci.*, **8**: 1442-1444.
- Koob, G. F. and M. Le Moal (2006). *Neurobiology of addiction*. Oxford (UK), Academic Press.
- Koob G. F., Markou A., Weiss F., et Schulteis G., (1993). Opponent process and drug dependence: neurobiological mechanisms. *Semin. Neurosci.*, **5**: 351-358.
- Kornetsky, C., R. U. Esposito, S. McLean and J. O. Jacobson (1979). Intracranial self-stimulation thresholds: a model for the hedonic effects of drugs of abuse. *Arch Gen Psychiatry* **36**(3): 289-92.
- Krack P., Limousin P., Benabid A. L., et Pollak P., (1997). Chronic stimulation of subthalamic nucleus improves levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Lancet*, **350**: 1676.
- Krack P., Pollak P., Limousin P., Hoffmann D., Xie J., Benazzouz A., et Benabid A. L., (1998). Subthalamic nucleus or internal pallidal stimulation in young onset Parkinson's disease. *Brain*, **121** (Pt 3): 451-457.
- Krack P., Pollak P., Limousin P., Benazzouz A., Deuschl G., et Benabid A. L. (1999). From off-period dystonia to peak-dose chorea. The clinical spectrum of varying subthalamic nucleus activity. *Brain*, **122**(6): 1133-1146.

- Krack P., Poepping M., Weinert D., Schrader B., et Deuschl G., (2000). Thalamic, pallidal, or subthalamic surgery for Parkinson's disease? *J. Neurol.*, **247**(Suppl 2): 122-134.
- Krack P., Kumar R., Ardouin C., Dowsey P. L., McVicker J. M., Benabid A. L., et Pollak P., (2001). Mirthful laughter induced by subthalamic nucleus stimulation. *Mov. Disord.*, **16**: 867-875.
- Krack P., Batir A., Van Blercom N., Chabardes S., Fraix V., Ardouin C., Koudsie A., Limousin P. D., Benazzouz A., LeBas J. F., Benabid A. L., Pollak P., (2003). Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.*, **349**: 1925-1934.
- Kreiss D. S., L. A. Anderson and J. R. Walters (1996). Apomorphine and dopamine D(1) receptor agonists increase the firing rates of subthalamic nucleus neurons. *Neuroscience*. **72**(3): 863-76
- Kringelbach M. L., Jenkinson N., Owen S. L., et Aziz T. Z., (2007). Translational principles of deep brain stimulation. *Nat. Rev. Neurosci.*, **8**: 623-635.
- Kugelmass A. D., Schannon R. P., Yeo E. L., Ware J. A., (1995). Intravenous cocaine induce platelet activation in the conscious dog. *Circulation*, **91**: 1336-1340.
- Kuhn A. A., Williams D., Kupsch A., Limousin P., Hariz M., Schneider S.-H., Yarrow K., et Brown P., (2004). Event-related beta desynchronization in human subthalamic nucleus correlates with motor performance. *Brain*, **127**(4): 735-746.
- Kühn, A.A., Trottenberg, T., Kivi, A., Kupsch, A., Schneider, G.-H., and Brown, P. (2005). The relationship between local field potential and neuronal discharge in the subthalamic nucleus of patients with Parkinson's disease. *Exp. Neurol.* **194**, 212–220.
- Kuhn A. A., Kupsch A., Schneider G.-H., et Brown P., (2006). Reduction in subthalamic 8-35Hz oscillatory activity correlates with clinical improvement in Parkinson's disease. *European Journal of Neuroscience*, **23**(7): 1956-1960.
- Kuhn A. A., Kempf F., Brucke C., Gaynor Doyle L., Martinez-Torres I., Pogossyan A., et al., (2008). High-frequency stimulation of the subthalamic nucleus suppresses oscillatory beta activity in patients with Parkinson's disease in parallel with improvement in motor performance. *J. Neurosci.*, **28**: 6165-6173.
- Kulisevsky J., Berthier M. L., Gironell A., Pascual-Sedano B., Molet J., et Pares P., (2002). Mania following deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Neurology*, **59**: 1421-1424.
- Kumar R., Lozano A. M., Kim Y. J., Hutchison W. D., Sime E., Hallett E., et Lang A. E., (1998). Double-blind evaluation of subthalamic nucleus deep brain stimulation in advanced Parkinson's disease. *Neurology*, **51**: 850-855.
- Kumar R., Lozano A. M., Sime E., Hallett E., et Lang A. E., (1999). Comparative effects of unilateral and bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Neurology*, **51**: 850-855.
- Künzle H. (1978). An autoradiographic analysis of the efferent connections from premotor and adjacent prefrontal regions (areas 6 and 9) in *Macaca fascicularis*. *Brain Behav. Evol.*, **15**: 185-234.
- Kunzle, H. and K. Akert (1977). Efferent connections of cortical, area 8 (frontal eye field) in *Macaca fascicularis*. A reinvestigation using the autoradiographic technique. *J. Comp. Neurol.*, **173**(1): 147-64.

- Kuwajima M., Hall R. A., Aiba A., Smith Y. (2004). Subcellular and subsynaptic localization of group I metabotropic glutamate receptors in the monkey subthalamic nucleus. *J. Comp. Neurol.*, **474**, 589–602.
- Laitinen L. V., Bergenheim A. T., et Hariz M. I., (1992). Ventroposterolateral pallidotomy can abolish all parkinsonian symptoms. *Stereotact. Funct. Neurosurg.*, **58**: 14-21.
- Lambert C., Zrinzo L., Nagy Z., Lutti A., Hariz M., Foltynie T., Draganski B., Ashburner J., et Frackowiak R. (2012). Confirmation of functional zones within the human subthalamic nucleus: Patterns of connectivity and sub-parcellation using diffusion weighted imaging. *Neuroimage*. **60**(1): 83–94.
- Lang A. E. et Lozano A. M. (1998a.). Parkinson's disease. First of two parts. *N. Engl. J. Med.*, **339**: 1044-1053.
- Lang A. E. et Lozano A. M. (1998b.). Parkinson's disease. Second of two parts. *N. Engl. J. Med.*, **339**: 1130-1143.
- Langston J. W., Forno L. S., Rebert C. S., et Irwin I., (1984). Selective nigral toxicity after systemic administration of 1-methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine (MPTP) in the squirrel monkey. *Brain Res.*, **292**: 390-394.
- Lanotte M. M., Rizzone M., Bergamasco B., Faccani G., Melcarne A., et Lopiano L., (2002). Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus: anatomical, neurophysiological, and outcome correlations with the effects of stimulation. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **72**: 53-58.
- Lardeux S., Pernaud R., Paleressompoulle D., et Baunez C. (2009). Beyond the reward pathway : coding magnitude and error in the rat subthalamic nucleus. *J. Neurophysiol.*, **102**: 2526-2537.
- Lardeux S. et Baunez C. (2008). Alcohol preference influences the subthalamic nucleus control on motivation for alcohol in rats. *Neuropsychopharmacology*, **33**: 634-642.
- Lavoie, B. and A. Parent (1990). Immunohistochemical study of the serotonergic innervation of the basal ganglia in the squirrel monkey. *J. Comp. Neurol.*, **299**(1): 1-16.
- Lavoie, B. and A. Parent (1994a). Pedunculopontine nucleus in the squirrel monkey: cholinergic and glutamatergic projections to the substantia nigra. *J. Comp. Neurol.*, **344**(2): 232-41.
- Lavoie, B. and A. Parent (1994b). Pedunculopontine nucleus in the squirrel monkey: projections to the basal ganglia as revealed by anterograde tract-tracing methods. *J. Comp. Neurol.*, **344**(2): 210-31.
- Lavoie, B., Y. Smith and A. Parent (1989). Dopaminergic innervation of the basal ganglia in the squirrel monkey as revealed by tyrosine hydroxylase immunohistochemistry. *J. Comp. Neurol.*, **289**(1): 36-52.
- Lawrence A. D., Evans A. H., Lees A. J., (2003). Compulsive use of dopamine replacement therapy in Parkinson's disease: reward systems gone away ? *Lancet Neurol.*, **2**: 595-604.
- Le D. A., et Lipton S. A., (2001). Potential and current use of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonists in diseases of aging. *Drugs Aging*, **18**:717-724.
- Lebouvier T., Chaumette T., Damier P., Coron E., Touchefeu Y., et al., (2008). Pathological lesions in colonic biopsies during Parkinson's disease. *Gut.*, **57** : 1741-1743.

Lebouvier T., Coron E., Chaumette T., Paillusson S., Bruley des Varannes S., et al., (2009). Routine colonic biopsies as a new tool to study the enteric nervous system in living patients. *Neurogastroenterol. Motil.*

Lebouvier T., Neunlist M., Bruley des Varannes S., Coron E., Drouard A., N'Guyen J.-M., Chaumette T., Tasselli M., Paillusson S., Flamand M., Galmiche J.-P., Damier P., et Derkinderen P., (2010). Colonic biopsies to assess the neuropathology of Parkinson's disease and its relationship with symptoms. *Plos One*, **5**(9): e12728.

LeDoux J. E., (1994). Emotion, memory and the brain. *Scientific American*, **270**: 50-9.

Lee H. J., Rye D. B., Hallanger A. E., Levey A. J., et Wainer B. H. (1988). Cholinergic vs noncholinergic efferents from the mesopontine tegmentum to the extrapyramidal motor system nuclei. *J. Comp. Neurol.*, **275**: 469-492.

Lee K. H., Roberts D. W., et Kim U., (2003). Effect of high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus on subthalamic neurons: an intracellular study. *Stereotact. Funct. Neurosurg.*, **80**(1-4): 32-6.

Lee K. H., Blaha C. D., Harris B. T., Cooper S., Hitti F. L., Leiter J. C., Roberts D. W., et Kim U., (2006). Dopamine efflux in the rat striatum evoked by electrical stimulation of the subthalamic nucleus: potential mechanism of action of Parkinson's disease. *Eur. J. Neurosci.*, **23**: 1005-1014.

Lenoir M., Serre F., Cantin L., et Ahmed S. H. (2007). Intense sweetness surpasses cocaine reward. *Plos One*, **8**.

Leroy E., Boyer R., Auburger G., Leube B., Ulm G., Mezey E., Harta G., Brownstein M. J., Jonnalagada S., Chernova T., Dehejia A., Lavedan C., Gasser T., Steinbach P. J., Wilkinson K. D., et Polymeropoulos M. H., (1998). The ubiquitin pathway in Parkinson's disease. *Nature*, **395**: 451-452.

Lévesque J.-C. & Parent A. (2004). GABAergic interneurons in human subthalamic nucleus. *Movement Disorders*, doi:10.1002/mds.20374.

Levy R., Lang A. E., Dostrovsky J. O., Pahapill P., Romas J., Saint-Cyr J., Hutchison W. D., Lozano A. M. (2001) Lidocaine and muscimol microinjections in subthalamic nucleus reverse Parkinsonian symptoms. *Brain*, **124**: 2105-2118.

Levy R., Ashby P., Hutchison W. D., Lang A. E., Lozano A. M., et Dostrovsky J. O., (2002). Dependence of subthalamic nucleus oscillations on movement and dopamine in Parkinson's disease. *Brain*, **125**(6): 1196-1209.

Li, S., Arbuthnott, G.W., Jutras, M.J., Goldberg, J.A., and Jaeger, D. (2007). Resonant antidromic cortical circuit activation as a consequence of high-frequency subthalamic deep-brain stimulation. *J. Neurophysiol.* **98**, 3525–3537.

Lieberman A., Ranhosky A., et Korts D., (1997). Clinical evaluation of pramipexole in advanced Parkinson's disease: results of a double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Neurology*, **49**:162-168.

Lim S. Y., O'Sullivan S. S., Kotschet K., Gallagher D. A., Lacey C., Lawrence A. D., et al., (2009). Dopamine dysregulation syndrome, impulse control disorders and punning after deep brain stimulation surgery for Parkinson's disease. *J. Clin. Neurosci.*, **16**: 1148-1152.

Limousin P., Pollak P., Benazzouz A., Hoffmann D., Broussolle E., Perret J. E., et Benabid A. L., (1995). Bilateral subthalamic nucleus stimulation for severe Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, **10**: 672-674.

Limousin P., Krack P., Pollak P., Benazzouz A., Ardouin C., Hoffmann D., Benabid A. L., (1998). Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.*, **339**: 1105-1111.

Lindfors N., et Ungerstedt U., (1990). Bilateral regulation of glutamate tissue and extracellular levels in caudate-putamen by midbrain dopamine neurons. *Neurosci. Lett.*, **115**: 248-252.

Lindemann C., Krauss J. K., & Schwabe K., (2012). Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in the 6-hydroxydopamine rat model of Parkinson's disease: effects on sensorimotor gating. *Behav. Brain Res.*, 230(1): 243-250.

Little S., Joundi R., Tan H., et Brown P., (2012). Low frequency stimulation of the subthalamic nucleus increases rigidity in patient with Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, **27** (Suppl 1): 642.

Litvak V., Jha A., Eusebio A., Oostenveld R., Foltynie T., Limousin P., Zrinzo L., Hariz M. I., Friston K., et Brown P., (2011). Resting oscillatory cortico-subthalamic connectivity in patients with Parkinson's disease. *Brain*, **134**(2): 359-374.

Liu Y., Roberts D. C., et Morgan D., (2005). Effects of extended-access self-administration and deprivation on breakpoints maintained by cocaine in rats. *Psychopharmacology*, **179**: 644–651.

Liu, J., Y. X. Chu, Q. J. Zhang, S. Wang, J. Feng and Q. Li (2007). 5,7-Dihydroxytryptamine lesion of the dorsal raphe nucleus alters neuronal activity of the subthalamic nucleus in normal and 6-hydroxydopamine-lesioned rats. *Brain Research*, **1149**: 216-22.

Loh, E. A. and D. C. Roberts (1990). Break-points on a progressive ratio schedule reinforced by intravenous cocaine increase following depletion of forebrain serotonin. *Psychopharmacology (Berl)* **101**(2): 262-6.

Lorenc-Koci E., Wolfarth S. et Ossowska K. (1996). Haloperidol-increased muscle tone in rats as a model of parkinsonian rigidity. *Exp. Brain Res.*, **109**: 268-276.

Loucif, A. J. C., G. L. Woodhall, U. S. Sehirli and I. M. Stanford (2008). Depolarisation and suppression of burst firing activity in the mouse subthalamic nucleus by dopamine D1/D5 receptor activation of a cyclic-nucleotide gated non-specific cation conductance. *Neuropharmacology*, **55**(1): 94-105.

Lozano A. M., Lang A. E., Galvez-Jimenez N., Miyasaki J., Duff J., Hutchinson W. D., et Dostrovsky J. O., (1995). Effect of GPi pallidotomy on motor function in Parkinson's disease. *Lancet*, **346**: 1383-1387.

Luys J.B. (1865). Recherches sur le système nerveux cérébro-spinal text. Baillière.

Macia, F., Perlempine, C., Coman, I., Guehl, D., Burbaud, P., Cuny, E., Gin, H., Rigalleau, V., and Tison, F. (2004). Parkinson's disease patients with bilateral subthalamic deep brain stimulation gain weight. *Mov. Disord.* **19**, 206–212.

Magarinos-Ascone C., Pazo J. H., Macadar O., et Buno W., (2002). High-frequency stimulation of the subthalamic nucleus silences subthalamic neurons: a possible cellular mechanism in Parkinson's disease. *Neuroscience*, **115**(4): 1109-17.

Magill P. J., Bolam J. P., et Bevan M. D., (2000). Relationship of activity in the subthalamic nucleus-globus pallidus network to cortical electroencephalogram. *J. Neurosci.*, **20**: 820-833.

- Magill P. J., Bolam J. P., et Bevan M. D., (2001). Dopamine regulates the impact of cerebellar cortex on the subthalamic nucleus-globus pallidus network. *Neuroscience*, **106**: 313-330.
- Magill P. J., Sharott A., Bevan M. D., Brown P., Bolam J. P. (2004). Synchronous unit activity and local field potentials evoked in the subthalamic nucleus by cortical stimulation. *J. Neurophysiol.* **92**: 700–714.
- Magnin M., Morel A., et Jeanmonod D., (2000). Single-unit analysis of the pallidum, thalamus and subthalamic nucleus in parkinsonian patients. *Neuroscience*, 96(3): 549-564.
- Makino S., Shibasaki T., Yamauchi N., Nishioka T., Mimoto T, Watabayashi I., et al., (1999). Psychological stress increased corticotrophin-releasing hormone mRNA and content in the central nucleus of the amygdale but not in the hypothalamic paraventricular nucleus in the rat. *Brain Res.*, **850**: 136-143.
- Mallet L., Mesnage V., Houeto J.-L., Pelissolo A., Yelnik J., Behar C., Gargiulo M., Welter M.-L., Bonnet A.-M., Pillon B., Cornu P., Dormont D., Pidoux B., Allilaire J.-F., et Agid Y., (2002). Compulsions, Parkinson's disease, and stimulation. *Lancet*, **360**: 1302-1304.
- Mallet N., Ballion B., Le Moine C., et Gonon F., (2006). Cortical inputs and GABA interneurons imbalance projection neurons in the striatum of parkinsonian rats. *J. Neurosci.*, **26**: 3875-3884.
- Mallet L., Schüpbach M., N'Diaye K., Remy P., Bardinet E., Czernecki V., Welter M.-L. Pelissolo A., Ruberg M., Agid Y., et Yelnik J. (2007). Stimulation of subterritories of the subthalamic nucleus reveals its role in the integration of the emotional and motor aspects of behaviour. *PNAS*, **104**(25): 10661-10666.
- Mallet L., Polosan M., Jaafari N., Baup N., Welter M.-L., Fontaine D., Tezenas du Montcel S., Yelnik J., Chéreau I., Arbus C., Raoul S., Aouizerate B., Damier P., Chabardès S., Czernecki V., Ardouin C., Krebs M.-O., Bardinet E., Chaynes P., Burbaud P., Cornu P., Derost P., Bougerol T., Bataille B., Mattei V., Dormont D., Devaux B., Vérin M., Houeto J.-L., Pollak P., Benabid A.-L., Agid Y., Krack P., Millet B., et Pelissolo A., (2008). Subthalamic nucleus stimulation in severe obsessive-compulsive disorder. *The New England Journal of Medicine*, **359**(20): 2121-2134.
- Mandat T. S., Hurwitz T., et Honey C. R., (2006). Hypomania as an adverse effect of subthalamic nucleus stimulation: report of two cases, *Acta. Neurochir. (Wien)*, **148**: 895-898.
- Manson A. J., Katzenschlager R., Hobart J., et Lees A. J., (2001). High dose naltrexone for dyskinesias induced by levodopa. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **70**: 554-556.
- Manyam B. V., (1990). Paralysis agitans and levodopa in "Ayurveda": ancient Indian medical treatise. *Mov. Disord.*, **5**(1): 47-8.
- Mantsch J. R., Saphier D., et Goeders N. E., (1998). Corticosterone facilitates the acquisition of cocaine self-administration in rats: opposite effects of the type II glucocorticoid receptor agonist dexamethasone. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **287**: 72-80.
- Mantsch J. R., Yuferov V., Mathieu-Kia A. M., Ho A., et Kreek M. J., (2004). Effects of extended access to high versus low cocaine doses on self-administration, cocaine-induced reinstatement and brain mRNA levels in rats. *Psychopharmacology*, **175**: 26–36.
- Mantsch J. R., Baker D.A., Francis D. M., Katz E. S., Hoks M. A., et Serge J. P., (2008a). Stressor- and corticotropin releasing factor-induced reinstatement and active stress-related behavioral responses are augmented following long-access cocaine self-administration by rats. *Psychopharmacology*, **195**: 591–603.

- Marani et al. (2008). The subthalamic nucleus part I: development, cytology, topography and cognitions. *Adv Anat. Embriol. Cel. Biol.*, 198:1-113.
- Marinelli, M., and Piazza, P.V. (2002). Interaction between glucocorticoid hormones, stress and psychostimulant drugs. *Eur. J. Neurosci.* 16, 387–394.
- Markou A., Weiss F., Gold L. H., Caine S. B., Schulteis G., et Koob G. F., (1993). Animal models of drug craving. *Psychopharmacology*, **112**: 163-182.
- Marsden C. D. et Parkes J. D., (1977). Succes and problems of long-term levodopa therapy in Parkinson's disease, *Lancet*, **1**: 345-349.
- Martinez-Price, D. L. and M. A. Geyer (2002). Subthalamic 5-HT(1A) and 5-HT(1B) receptor modulation of RU 24969-induced behavioral profile in rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **71**(4): 569-80.
- Mason S. T., Beninger R. J., Fibiger H. C., et Phillips A. G., (1980). Pimozide-induced suppression of responding: evidence against a block of food reward. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **12**(6): 917-23.
- Mathai A., et Smith Y. (2011). The corticostriatal and corticosubthalamic pathways: two entries, one target. So what? *Front. Syst. Neurosci.*, **5**(64), doi: 10.3389/fnsys.2011.00064.
- Mathai A., Pare J. F., Jenkins S., Smith Y. (2010). "Glutamatergic inputs to the subthalamic nucleus: a quantitative analysis of the synaptic microcircuitry of vGluT1- and vGluT2-containing terminals in normal and Parkinsonian nonhuman primates," in *Xth Triennial Meeting of the International Basal Ganglia Society*, Long Branch, NJ.
- Matsui T. et Kita H. (2003). Activation of group III metabotropic glutamate receptors presynaptically reduces both GABAergic and glutamatergic transmission in the rat globus pallidus. *Neuroscience*, **122**: 727–737.
- Matsumura, M., J. Kojima, T. W. Gardiner and O. Hikosaka (1992). Visual and oculomotor functions of monkey subthalamic nucleus. *J. Neurophysiol.*, **67**(6): 1615-32
- Matzuk M. M., et Saper C. B., (1985). Preservation of hypothalamic dopamine neurons in Parkinson's disease. *Ann. Neurol.*, **18**: 552-555.
- Maurice, N., J. M. Deniau, A. Menetrey, J. Glowinski and A. M. Thierry (1997). Position of the ventral pallidum in the rat prefrontal cortex-basal ganglia circuit. *Neuroscience*, **80**(2): 523-34.
- Maurice, N., J.-M. Deniau, J. Glowinski and A.-M. Thierry (1998a). Relationships between the Prefrontal Cortex and the Basal Ganglia in the Rat: Physiology of the Corticosubthalamic Circuits. *J. Neurosci.*, **18**(22): 9539-46.
- Maurice, N., J.-M. Deniau, A. Menetrey, J. Glowinski and A.-M. Thierry (1998b). Prefrontal cortex-basal ganglia circuits in the rat: involvement of ventral pallidum and subthalamic nucleus. *Synapse*, **29**(4): 363-70.
- Maurice, N., J.-M. Deniau, J. Glowinski and A.-M. Thierry (1999). Relationships between the Prefrontal Cortex and the Basal Ganglia in the Rat: Physiology of the Cortico-Nigral Circuits. *J. Neurosci.*, **19**(11): 4674-81.
- Maurice N., Thierry A. M., Glowinski J., et Deniau J. M., (2003). Spontaneous and evoked activity of substantia nigra pars reticulata neurons during high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus. *J. Neurosci.*, **23**(30): 9929-36.

- McBride R. L. et Larsen K. D., (1980). Projections of the feline globus pallidus. *Brain Res.*, **189**: 3-14.
- McCullough L. D., et Salamone J. D., (1992). Involvement of nucleus accumbens dopamine in the motor activity induced by periodic food presentation: a microdialysis and behavioral study. *Brain Res* **592**(1-2): 29-36.
- McElroy J. F., Ward K. A., Zeller K. L., Jones K. W., Gilligan P. J., He L., et al., (2002). The CRF(1) receptor antagonist DMP696 produces anxiolytic effects and inhibits the stress-induced hypothalamic-pituitary-adrenal axis activation without sedation or ataxia in rats. *Psychopharmacology*, **165**: 86-92.
- McEwen B. S. (1995). Adrenal steroid actions on brain: dissecting the fine line between protection and damage. In: M. J. Friedman, D. S. Charney & A. Y. Deutch (eds.). *Neurobiological and clinical consequences of stress: from normal adaptation to PTSD*. Philadelphia, Lippincott-Raven, pp. 135-147.
- McEwen B. S. (1998). Stress, adaptation, and disease: allostasis and allostatic load. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **840**: 33-44.
- McEwen B. S. (2000). Allostasis and allostatic load: implications for neuropsychopharmacology. *Neuropsychopharmacology*, **22**(2): 108-24.
- McFarland K., et Ettenberg A., (1998). Haloperidol does not affect motivational processes in an operant runway model of food-seeking behavior. *Behav. Neurosci.*, **112**(3): 630-5.
- McGregor A., Baker G., et Roberts D. C., (1994). Effect of 6-hydroxydopamine lesions of the amygdala on intravenous cocaine self-administration under a progressive ratio schedule of reinforcement. *Brain Res.*, **646**(2): 273-8.
- McGregor A., Baker G., et Roberts D. C., (1996). Effect of 6-hydroxydopamine lesions of the medial prefrontal cortex on intravenous cocaine self-administration under a progressive ratio schedule of reinforcement. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **53**(1): 5-9.
- McGregor A., et Roberts D. C., (1993). Dopaminergic antagonism within the nucleus accumbens or the amygdala produces differential effects on intravenous cocaine self-administration under fixed and progressive ratio schedules of reinforcement. *Brain Res.*, **624**(1-2): 245-52.
- McGregor A., et Roberts D. C., (1995). Effect of medial prefrontal cortex injections of SCH 23390 on intravenous cocaine self-administration under both a fixed and progressive ratio schedule of reinforcement. *Behav Brain Res.*, **67**(1): 75-80.
- McIntyre C.C., et Grill W.M., (1999). *Model-based design of stimulus waveforms for selective microstimulation in the central nervous system*, Proceedings of the First Joint BMES/EMBS Conference. 1999 IEEE Engineering in Medicine and Biology 21st Annual Conference and the 1999 Annual Fall Meeting of the Biomedical Engineering Society (Cat. No.99CH37015), vol.1, pp. 384.
- McIntyre C. C., Savasta M., Kerkerian-Le Goff L., et Vitek J. L., (2004). Uncovering the mechanism(s) of action of deep brain stimulation: activation, inhibition, or both. *Clin. Neurophysiol.*, **115**: 1239-1248.
- McIntyre C. C., et Hahn P. J., (2010). Network perspectives on the mechanisms of deep brain stimulation. *Neurobiol. Dis.*, **38**: 329-337.
- McKeith I. G., Galasko D., Kosaka K., Perry E. K., Dickson D. W., Hansen L. A., Salmon D. P., Lowe J., Mirra S. S., Byrne E. J., Lennox G., Quinn N. P., Edwardson J. A., Ince P. G., Bergeron C., Burns A., Miller B. L., Lovestone S., Collerton D., Jansen E. N., Ballard C., de Vos R. A., Wilcock G.

K., Jellinger K. A., et Perry R. H., (1996). Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology*, **47**: 1113-1124.

McMinn J. E., Baskin D. G., et Schwartz M. W., (2000). Neuroendocrine mechanisms regulating food intake and body weight. *Obes. Rev.*, **1**(1): 37-46.

McNaughton et Gray, 2003 : see Gray et McNeughton, 2003.

Mehta, A., et M. F. Chesselet (2005). Effect of GABA(A) receptor stimulation in the subthalamic nucleus on motor deficits induced by nigrostriatal lesions in the rat. *Exp. Neurol.*, **193**(1): 110-7.

Merali Z., McIntosh J., et Anisman H., (2004). Anticipatory cues differentially provoke in vivo peptidergic and monoaminergic release at the medial prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology*, **29**(8): 1409-18.

Mercer J. G., Moar K. M., et Hoggard N., (1998). Localization of leptin receptor (Ob-R) messenger ribonucleic acid in the rodent hindbrain. *Endocrinology*, **139**(1): 29-34.

Merlo-Pich E., Lorang M., Yeganeh M., Rodriguez de fonseca F., Raber J., Koob G. F., et Weiss F., (1995). Increase of extracellular corticotrophin-releasing factor-like immunoreactivity levels in the amygdale of awake rats during restraint stress and ethanol withdrawal as measured by microdialysis. *J. Neurosci.*, **15**: 5439-5447.

Meshul C. K., Emre N., Nakamura C. M., Allen C., Donohue M. K., et Buckman J. F., (1999). Time-dependent changes in striatal glutamate synapses following a 6-hydroxydopamine lesion. *Neuroscience*, **88**: 1-16.

Mesnage V., Houeto J. L., Bonnet A. M., Clavier I., Arnulf I., Cattelin F., Le Fur G., Damier P., Welter M.L., et Agid Y., (2004). Neurokinin B, neurotensin, and cannabinoid receptor antagonists and Parkinson disease. *Clin. Neuropharmacol.*, **27**: 108-110.

Mesulam M.-M., Mash D., Hersh L., Bothwell M., et Geula C. (1992). Cholinergic innervations of the human striatum, globus pallidus, subthalamic nucleus, substantia nigra and red nucleus. *J. Comp. Neurol.*, **323**: 252-268..

Metman L. V., Konitsiotis S., et Chase T. N., (2000). Pathophysiology of motor response complications in Parkinson's disease: hypotheses on the why, where, and what. *Mov. Disord.*, **15**: 3-8.

Miller E. K., et Buschman T. J., (2007). Bootstrapping your brain: how interactions between the frontal cortex and basal ganglia may produce organized actions and lofty thoughts. In: R. P. Kesner & Martinez J. L. (eds). *Neurobiology of learning and memory, second edition*, Acedemic Press Oxford, pp. 339-350.

Miller W. C., et DeLong M. R., (1987). Altered tonic activity of neurons in the globus pallidus and subthalamic nucleus in the primate MPTP model of parkinsonism. In: M. B. Carpenter, A. Jayaraman, editors. *The Basal Ganglia II*. New York: Plenum, pp. 415-427.

Miller W. C., et DeLong M. R., (1988). Parkinsonian symptomatology, An anatomical and physiological analysis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **515**: 287-302.

Mink J. W., et Thach W. T., (1993). Basal ganglia intrinsic circuits and their role in behavior. *Curr. Opin. Neurobiol.*, **3**:950-957.

Mink, J.W. (1996). The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs. *Prog. Neurobiol.* **50**, 381-425.

- Mintz, I., C. Hammond and J. Feger (1986). Excitatory effect of iontophoretically applied dopamine on identified neurons of the rat subthalamic nucleus. *Brain Res.*, **375**(1): 172-5.
- Mistlberger, R. E., et Mumby D. G., (1992). The limbic system and food-anticipatory circadian rhythms in the rat: ablation and dopamine blocking studies. *Behav. Brain. Res.*, **47**(2): 159-68.
- Mitchell I. J., Clarke C. E., Boyce S., Robertson R. G., Peggs D., Sambrook M. A., et Crossman A. R., (1989). Neural mechanisms underlying parkinsonian symptoms based upon regional uptake of 2-deoxyglucose in monkeys exposed to 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine (MPTP). *Neuroscience*, **32**: 213-226.
- Miyazaki K., Miyazaki K. W., et Matsumoto G., (2004). Different representation of forthcoming reward in nucleus accumbens and medial prefrontal cortex. *Neuroreport*, **15**(4): 721-6.
- Mizoguchi K., Yuzurihara M., Ishige A., Sasaki H., Chui D. H., et Tabira T., (2000). Chronic stress induces impairment of spatial working memory because of prefrontal dopaminergic dysfunction. *J. Neurosci.*, **20**: 1568-1574.
- Mizoguchi K., Ishige A., Takeda S., Aburada M., et Tabira T., (2004). Endogenous glucocorticoids are essential for maintaining prefrontal cortical cognitive function. *The journal of neuroscience*, **24**(24): 5492-5499.
- Molinuevo J. L., Valldeoriola F., tolosa E., Rumia J., Valls-Sole J., Roldan H., et Ferrer E., (2000). Levodopa withdrawal after bilateral subthalamic nucleus stimulation in advanced Parkinson's disease. *Arch. Neurol.*, **57**: 983-988.
- Monakow, K. H., K. Akert and H. Kunzle (1978). Projections of the precentral motor cortex and other cortical areas of the frontal lobe to the subthalamic nucleus in the monkey. *Exp. Brain Res.*, **33**(3-4): 395-403.
- Montgomery E. B. Jr., et Gale J. T., (2008). Mechanisms of action of deep brain stimulation (DBS). *Neurosci. Biobehav. Rev.*, **32** : 388-407.
- Montgomery E. B. Jr., et Hilker R., (2009). Stn-dbs activates the target area in Parkinson disease. *Neurology*, **73**: 327.
- Montastruc J. L., Fabre N., Rascol O., Senard J. M., et Blin O. (1994a). N-methyl-D-aspartate (NMDA) antagonist and Parkinson's disease: a pilot study with dextromethorphan. *Mov. Disord.*, **9**:242-243.
- Montaurier C. Morio B., Bannier S., Derost P., Arnaud P., Brandolini-Bunlon M., Giraudet C., Boirie Y., et Durif F., (2007). Mechanisms of body weight gain in patients with parkinson's disease after subthalamic stimulation. *Brain*, **130**:1808-1818.
- Moon edley S. Et Graybiel A. M., (1983). The afferent and efferent connections of the feline nucleus tegmenti pedunculopontinus pars compacta. *J. Comp. Neurol.*, **217**: 187-215.
- Moore, R.J., Vinsant, S.L., Nader, M.A., Porrino, L.J., and Friedman, D.P. (1998a). Effect of cocaine self-administration on striatal dopamine D1 receptors in rhesus monkeys. *Synapse* **28**, 1-9.
- Moore, R.J., Vinsant, S.L., Nader, M.A., Porrino, L.J., and Friedman, D.P. (1998b). Effect of cocaine self-administration on dopamine D2 receptors in rhesus monkeys. *Synapse* **30**, 88-96.
- Moretti R., Torre P., Antonello R. M., Capus L., Gioulis M., Marsala S. Z., Cazzato G., et Bava A., (2001). Effects on cognitive abilities following subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Eur. J. Neurol.*, **8**: 726-727.

- Moretti R., Torre P., Antonello R. M., Capus L., Gioulis M., Marsala S. Z., Cazzato G., et Bava A., (2002). Cognitive changes following subthalamic nucleus stimulation in two patients with Parkinson disease. *Percept. Mot. Skills*, **95**: 477-486.
- Mori, S., T. Takino, H. Yamada and Y. Sano (1985). Immunohistochemical demonstration of serotonin nerve fibers in the subthalamic nucleus of the rat, cat and monkey. *Neuroscience Letters*, **62**(3): 305-09.
- Moriizumi T. Nakamura Y. Kitao Y., et Kudo M. (1987). Intracellular study of rat substantia nigra pars reticulata neurons in an in vitro slice preparation: electrical membrane properties and response characteristics to subthalamic stimulation. *J. Comp. Neurol.*, **437**: 45-55.
- Moro E., Scerrati M., Romito L. M., Roselli R., Tonali P., et Albanese A., (1999). Chronic subthalamic nucleus stimulation reduces medication requirements in Parkinson's disease. *Neurology*, **53**: 85-90.
- Morrish P. K., Sawle G. V., Brooks D. J., (1996). An [18F]dopa-PET and clinical study of the rate of progression in Parkinson's disease. *Brain*, **119**(2):585-591.
- Mouradian M. M., (2002). Recent advances in the genetics and pathogenesis of Parkinson disease. *Neurology*, **58**: 179-185.
- Mouroux M. et Féger J., (1993). Evidence that the parafascicular projection to the subthalamic is glutamatergic. *Neuroreport*, **4**: 613-615.
- Mouroux, M., O.-K. Hassani and J. Feger (1995). Electrophysiological study of the excitatory parafascicular projection to the subthalamic nucleus and evidence for ipsi- and contralateral controls. *Neuroscience*, **67**(2): 399-407.
- Moussa R., Poucet B., Amalric M., Sargolini F. (2012). Contributions of dorsal striatal subregions to spatial alternation behavior. *Learn. Mem.*, **18**, 444–451. doi: 10.1101/lm.2123811.
- Müller C. P., Carey R. J., Wilkisz M., Schwenzner S., Jocham G., Huston J. P., et De Souza Silva M. A., (2008). Acute anxiolytic effects of cocaine: the role of test latency and activity phase. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, **89**: 218-226.
- Murer, M. G. and J. H. Pazo (1993). Circling behaviour induced by activation of GABAA receptors in the subthalamic nucleus. *Neuroreport*, **4**(11): 1219-22.
- Murer, M. G., V. Sinay and J. H. Pazo (1995). Turning behavior in rats with unilateral lesions of the subthalamic nucleus: synergism between D1 and D2 receptors. *J. Neural. Transm. Gen. Sect.*, **100**(2): 123-35.
- Myers, K. P., et Hall W. G., (1998). Evidence that oral and nutrient reinforcers differentially condition appetitive and consummatory responses to flavors. *Physiol. Behav.*, **64**(4): 493-500.
- Nakamura S. et Sutin J., (1972). The termination of pallidal projections to the subthalamic nucleus. *Expl. Neurol.*, **35**: 254-264.
- Nakano K., Hasegawa Y., Tokushige A., Nakagawa S., Kayahara T., et Mizuno N., (1990). Topographical projections from the thalamus, subthalamic nucleus and pedunculopontine tegmental nucleus to the striatum in the Japanese monkey, *Macaca fuscata*. *Brain Res.*, **537**: 54-68.

- Nambu, A., M. Takada, M. Inase and H. Tokuno (1996). Dual somatotopical representations in the primate subthalamic nucleus: evidence for ordered but reversed body-map transformations from the primary motor cortex and the supplementary motor area. *J. Neurosci.*, **16**(8): 2671-83.
- Nambu, A., Tokuno, H., Inase, M., and Takada, M. (1997). Corticosubthalamic input zones from forelimb representations of the dorsal and ventral divisions of the premotor cortex in the macaque monkey: comparison with the input zones from the primary motor cortex and the supplementary motor area. *Neurosci. Lett.* **239**, 13–16.
- Nambu A., Tokuno H., Takada M. (2002). Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal “hyperdirect” pathway. *Neurosci. Res.*, **43**: 111–117.
- Nambu, A., H. Tokuno, I. Hamada, H. Kita, M. Imanishi, T. Akazawa, Y. Ikeuchi and N. Hasegawa (2000). Excitatory Cortical Inputs to Pallidal Neurons Via the Subthalamic Nucleus in the Monkey. *J. Neurophysiol.*, **84**(1): 289-300.
- Nambu, A. (2007). Globus pallidus internal segment. *Prog. Brain Res.* **160**, 135–150.
- Nauta W. J. H., et Cole M. (1978). Efferent projections of the subthalamic nucleus: an autoradiographic study in monkey and cat, *J. Comp. Neurol.*, **180**: 1-6.
- Nauta W. J. H., et Mehler W. R., (1966). Projections of the lentiform nucleus in the monkey. *Brain Res.*, **1**: 3-42.
- Nelson, R.A., Boyd, S.J., Ziegelstein, R.C., Herning, R., Cadet, J.L., Henningfield, J.E., Schuster, C.R., Contoreggi, C., and Gorelick, D.A. (2006). Effect of rate of administration on subjective and physiological effects of intravenous cocaine in humans. *Drug Alcohol Depend* **82**, 19–24.
- Ni, Z., R. Bouali-Benazzouz, D. Gao, A. L. Benabid and A. Benazzouz (2001). Intrastubthalamic injection of 6-hydroxydopamine induces changes in the firing rate and pattern of subthalamic nucleus neurons in the rat. *Synapse*, **40**(2): 145-53.
- Ni, Z., R. Bouali-Benazzouz, D. Gao, A.-L. Benabid and A. Benazzouz (2000). Changes in the firing pattern of globus pallidus neurons after the degeneration of nigrostriatal pathway are mediated by the subthalamic nucleus in the rat. *Eur. J. Neurosci.*, **12**(12): 4338-44.
- Nicola S. M., Yun I. A., Wakabayashi K. T., et Fields H. L., (2004). Cue-evoked firing of nucleus accumbens neurons encodes motivational significance during a discriminative stimulus task. *J. Neurophysiol.*, **91**(4): 1840-65.
- Nieoullon A., Kerkerian L., et Dusticier N., (1983). Presynaptic controls in the neostriatum : reciprocal interactions between the nigro-striatal dopaminergic neurons and the cortico-striatal glutamatergic pathway. *Experimental Brain Research*, **Suppl. 7**: 54-65.
- Nomura S., Mizuno N., et Sugimoto T. (1980). Direct projections from the pedunculopontine tegmental nucleus to the subthalamic nucleus in the cat. *Brain Res.*, **196**: 223-227.
- Obeso J.A., Linazasoro G., Rothwell J. C., Jahanshahi M., et Brown R., (1996). Assessing the effects of pallidotomy in Parkinson's disease. *Lancet*, **347**: 1490.
- Obeso J. A., Rodriguez-Oroz M. C., Rodriguez M., Lanciego J. L., Artieda J., Gonzalo N., et Olanow C. W., (2000). Pathophysiology of the basal ganglia in Parkinson's disease. *Trends Neurosci.*, **23**: S8-19.

- O'Doherty J., Rolls E. T., Francis S., Bowtell R., et McGlone F., (2001). Representation of pleasant and aversive taste in the human brain. *J. Neurophysiol.*, **85**(3): 1315-21.
- Oertel W. H., et Mugnani E., (1984). Immunocytochemical studies of GABAergic neurons in rat basal ganglia and their relations to other neural system. *Neurosci. Lett.*, **47**: 233-238.
- Olanow C. W., (2002). Surgical therapy for Parkinson's disease. *Eur. J. Neurosci.*, **9** (suppl 3): 31-39.
- Olanow C. W., Damier P., Goetz C. G., Mueller T., Nutt J., Rascol O., Serbanescu A., Deckers F., Russ H., (2004). Multicenter, open-label, trial of sarizotan in Parkinson disease patients with levodopa-induced dyskinesias (the SPLENDID Study). *Clin. Neuropharmacol.*, **27**: 58-62.
- Olanow C. W., Obeso J. A., Stocchi F., (2006). Continuous dopamine-receptor treatment of Parkinson's disease: scientific rationale and clinical implications. *Lancet Neurol.*, **5**:677-687.
- Olds, M. E., D. B. Jacques and O. Kopyov (1999). Subthalamic responses to amphetamine and apomorphine in the behaving rat with a unilateral 6-OHDA lesion in the substantia nigra. *Synapse*, **34**(3): 228-40.
- Olds, J. and P. Milner (1954). Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J Comp Physiol Psychol* **47**(6): 419-27.
- Olson W. L., Gruenthal M., Mueller M. E., et Olson W. H., (1997). Gabapentin for parkinsonism: a double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Am. J. Med.*, **102**: 60-66.
- Oorschot, D. E. (1996). Total number of neurons in the neostriatal, pallidal, subthalamic, and substantia nigral nuclei of the rat basal ganglia: a stereological study using the cavalieri and optical disector methods. *J. Comp. Neurol.*, **366**(4): 580-99.
- Orieux G., François C., Féger J., Yelnik J., Vila M., Ruberg M., Agid Y., et Hirsch E. C., (2000). Metabolic activity of excitatory parafascicular and pedunculopontine inputs to the subthalamic nucleus in a rat model of Parkinson's disease. *Neuroscience*, **97**: 79-88.
- Ossowska K., Smialowska M., et Wolfarth S., (1983). A biphasic influence of globus pallidus lesions: spontaneous catalepsy followed by anticataleptic effect. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **19**:169-176.
- Ossowska K., Konieczny J., Wolfarth S., Wieronska J. et Pilc A., (2001). Blockade of the metabotropic glutamate receptor subtype 5 (mGluR5) produces antiparkinsonian-like effects in rats. *Neuropharmacology*, **41**: 413-420.
- Pahapill P. A., Levy R., Dostrovsky J. O., Davis K. D., Rezai A. R., Tasker R. R., Lozano A. M., (1999). Tremor arrest with thalamic microinjections of muscimol in patients with essential tremor. *Ann. Neurol.*, **46**: 249-252.
- Paine T. A., Jackman S. L., et Olmstead M. C., (2002). Cocaine-induced anxiety: alleviation by diazepam, but not buspirone, dimenhydrinate or diphenhydramine. *Behavioural Pharmacology*, **13**: 511-523.
- Palkovits M., Brownstein M., et Saavedra J. M. (1974). Serotonin content of the brain stem nuclei in the rat. *Brain Res.*, **80**: 237-249.
- Panagis G., Miliaressis E., Anagnostakis Y., et Spyraiki C., (1995). Ventral pallidum self-stimulation: a moveable electrode mapping study. *Behav. Brain. Res.*, **68**(2): 165-72.

- Panagis G., et Spyraiki C., (1996). Neuropharmacological evidence for the role of dopamine in ventral pallidum self-stimulation. *Psychopharmacology (Berl.)*, **123**(3): 280-8.
- Paoletti P., et Neyton J., (2007). NMDA receptor subunits: function and pharmacology. *Curr. Opin. Pharmacol.*, **7**: 39-47.
- Parent A., et Smith Y., (1987). Organization of efferent projections of the subthalamic nucleus in the squirrel monkey as revealed by retrograde labeling methods. *Brain Res.*, **436**: 296-310.
- Parent, A., Schiffrin, E.L., and St-Louis, J. (1991). Receptors for Arg8-vasopressin, angiotensin II, and atrial natriuretic peptide in the mesenteric vasculature of pregnant rats. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* **69**, 137–144.
- Parent, A., and Hazrati, L.N. (1994). Multiple striatal representation in primate substantia nigra. *J. Comp. Neurol.* **344**, 305–320.
- Parent, A. and L.-N. Hazrati (1993). Anatomical aspects of information processing in primate basal ganglia. *Trends Neurosci.*, **16**: 111-116.
- Parent, A. and L.-N. Hazrati (1995a). Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop. *Brain Research Reviews*, **20**(1): 91-127.
- Parent, A. and L.-N. Hazrati (1995b). Functional anatomy of the basal ganglia. II. The place of subthalamic nucleus and external pallidum in basal ganglia circuitry. *Brain Research Reviews*, **20**(1): 128-54.
- Parent, A., and Cicchetti, F. (1998). The current model of basal ganglia organization under scrutiny. *Mov. Disord.* **13**, 199–202.
- Parent, A., Sato, F., Wu, Y., Gauthier, J., Lévesque, M., and Parent, M. (2000). Organization of the basal ganglia: the importance of axonal collateralization. *Trends Neurosci.* **23**, S20–27.
- Parent, M., and Parent, A. (2006). Relationship between axonal collateralization and neuronal degeneration in basal ganglia. *J. Neural Transm. Suppl.* 85–88.
- Parkinson, J. A., Olmstead M. C., Burns L. H., Robbins T. W. et Everitt B. J., (1999). Dissociation in effects of lesions of the nucleus accumbens core and shell on appetitive pavlovian approach behavior and the potentiation of conditioned reinforcement and locomotor activity by D-amphetamine. *J. Neurosci.*, **19**(6): 2401-11.
- Parry T. J., Eberle-Wang K., Lucki I., et Chesselet M. F., (1994). Dopaminergic stimulation of subthalamic nucleus elicits oral dyskinesia in rats. *Exp. Neurol.*, **128**(2): 181-90.
- Paterson N. E., et Markou A., (2003). Increased motivation for self-administered cocaine after escalated cocaine intake. *Neuroreport*, **14**(14): 2229–2232.
- Paul G., Reum T., Meissner W., Marburger A., Sohr R., Morgenstern R., et Kupsch A., (2000). High frequency stimulation of the subthalamic nucleus influences striatal dopaminergic metabolism in the naïve rat. *Neuroreport*, **11**(3): 441-4.
- Paulus, M.P. (2007). Neural basis of reward and craving--a homeostatic point of view. *Dialogues Clin Neurosci* **9**, 379–387.
- Pavlov I. P., (1927). *Conditioned reflexes*. Oxford, Oxford University Press.

- Paxinos G., et Watson C., (2007). The rat brain in stereotaxic coordinates, 6th edition. Elsevier Academic press.
- Pecina S., Cagniard B., Berridge K. C., Aldridge J. W., et Zhuang X., (2003). Hyperdopaminergic mutant mice have higher "wanting" but not "liking" for sweet rewards. *J. Neurosci.*, **23**(28): 9395-402.
- Peciña, S., Schulkin, J., and Berridge, K.C. (2006). Nucleus accumbens corticotropin-releasing factor increases cue-triggered motivation for sucrose reward: paradoxical positive incentive effects in stress? *BMC Biol.* **4**, 8.
- Penn R. D., Kroin J. S., Reinkensmeyer A., et Corcos D. M., (1998). Injection of GABA-agonist into globus pallidus in patient with Parkinson's disease. *Lancet*, **351**: 340-341.
- Pennartz C. M., Groenewegen H. J., et Lopes da Silva F. H., (1994). The nucleus accumbens as a complex of functionally distinct neuronal ensembles: an integration of behavioural, electrophysiological and anatomical data. *Prog. Neurobiol.*, **42**(6): 719-61.
- Penney, J.B., Jr, and Young, A.B. (1983). Speculations on the functional anatomy of basal ganglia disorders. *Annu. Rev. Neurosci.* **6**, 73–94.
- Perier, C., Tremblay L., Feger J., et Hirsch E. C., (2002). Behavioral Consequences of Bicuculline Injection in the Subthalamic Nucleus and the Zona Incerta in Rat. *J. Neurosci.*, **22**(19): 8711-19.
- Perlmutter J. S., et Mink J. W., (2006). Deep brain stimulation. *Annu. Rev. Neurosci.*, **29**: 229-257.
- Pettit H. O., et Justice J. B. Jr., (1989). Dopamine in the nucleus accumbens during cocaine self-administration as studied by in vivo microdialysis. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **34**(4): 899-904.
- Pfaffmann C. (1982). *Taste: a model of incentive motivation. The physiological mechanisms of motivation.* D. W. Pfaff. New York, Springer-Verlag: 61-97.
- Phillips A. G. (1984). Brain reward circuitry: a case for separate systems. *Brain Res. Bull.*, **12**(2): 195-201.
- Phillips A. G., Atkinson L. J., Blackburn J. R., et Blaha C. D., (1993). Increased extracellular dopamine in the nucleus accumbens of the rat elicited by a conditional stimulus for food: an electrochemical study. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, **71**(5-6): 387-93.
- Phillips J. M., et Brown V. J., (1999). Reaction time performance following unilateral striatal dopamine depletion and lesions of the subthalamic nucleus in the rat. *Eur. J. Neurosci.*, **11**(3): 1003-10.
- Phillips J. M., et Brown V. J., (2000). Anticipatory errors after unilateral lesions of the subthalamic nucleus in the rat: evidence for a failure of response inhibition. *Behav. Neurosci.*, **114**(1): 150-7.
- Piazza P. V., Deroche V., Rouge-Pont F., et Le Moal M., (1993). Corticosterone in the range of stress-induced levels possesses reinforcing properties: implications for sensation-seeking behaviors. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, **90**: 11738-11742.
- Piazza P. V., Deroche-Gamonet V., Rouge-Pont F., et Le Moal M., (2000). Vertical Shifts in Self-Administration Dose-Response Functions Predict a Drug-Vulnerable Phenotype Predisposed to Addiction. *J. Neurosci.*, **20**(11): 4226-32.
- Piazza P. V., et Le Moal M. L., (1996a). Pathophysiological basis of vulnerability to drug abuse: role of an interaction between stress, glucocorticoids, and dopaminergic neurons. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **36**: 359-78.

Piazza P. V., Rouge-Pont F., Deroche V., Maccari S., Simon H., et Le Moal M., (1996b). Glucocorticoids have state-dependent stimulant effects on the mesencephalic dopaminergic transmission. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, **93**(16): 8716-20.

Pierce, R.C., Bell, K., Duffy, P., and Kalivas, P.W. (1996). Repeated cocaine augments excitatory amino acid transmission in the nucleus accumbens only in rats having developed behavioral sensitization. *J. Neurosci.* **16**, 1550–1560.

Pillon B., Ardouin C., Damier P., Krack P., Houeto J. L., Klinger H., bonnet A. M., Pollak P., Benabid A. L., et Agid Y., (2000). Neuropsychological changes between « off » and « on » STN or GPi stimulation in Parkinson's disease. *Neurology*, **55**: 411-418.

Pillon B., Czernecki V., et Dubois B., (2003). Dopamine and cognitive function. *Curr. Opin. Neurol.*, **16** (Suppl. 2) : S17-22.

Pillon B., Dubois B., Cusimano G., Bonnet A. M., Lhermitte F. et Agid Y., (1989). Does cognitive impairment in Parkinson's disease result from non-dopaminergic lesions ? *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **52**: 201-206.

Plenz, D., and Kital, S.T. (1999). A basal ganglia pacemaker formed by the subthalamic nucleus and external globus pallidus. *Nature* **400**, 677–682.

Pollack A. E., Fink J. S., (1996). Synergistic interaction between an adenosine antagonist and a D1 dopamine agonist on rotational behavior and striatal c-Fos induction in 6-hydroxydopaminelesioned rats. *Brain Res.*, **743**: 124-130.

Pollak P., Benabid A. L., Gross C., Gao D. M., Laurent A., Benazzouz A., Hoffmann D., Gentil M., Perret J. (1993). Effects of the stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson disease. *Rev. Neurol. (Paris)*, **149**: 175-176.

Polymeropoulos M. H., Lavedan C., Leroy E., Ide S. E., Dehejia A., Dutra A., Pike B., Root H., Rubenstein J., Boyer R., Stenroos E. S., Chandrasekharappa S., Athanassiadou A., Papapetropoulos T., Johnson W. G., Lazzarini A. M., Duvoisin R. C., Di Iorio G., Golbe L. I., et Nussbaum R. L., (1997). Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science*, **276**: 2045-2047.

Porrino, L. J., M. C. Ritz, N. L. Goodman, L. G. Sharpe, M. J. Kuhar and S. R. Goldberg (1989). Differential effects of the pharmacological manipulation of serotonin systems on cocaine and amphetamine self-administration in rats. *Life Sci* **45**(17): 1529-35.

Pratt W. E., Choi E., et Guy E. G. (2012). An examination of the effects of subthalamic nucleus inhibition or μ -opioid receptor stimulation on food-directed motivation in the non-deprived rat. *Behavioural Brain Research*, **230**: 365-373.

Quadros, I.M.H., and Miczek, K.A. (2009). Two modes of intense cocaine bingeing: increased persistence after social defeat stress and increased rate of intake due to extended access conditions in rats. *Psychopharmacology (Berl.)* **206**, 109–120.

Rabey J. M., Nissipeanu P., Korczyn A. D., (1992). Efficacy of memantine, an NMDA receptor antagonist, in the treatment of Parkinson's disease. *J. Neural. Transm. Park. Dis. Dement. Sect.*, **4**:277-282.

Rafols J. A. et Fox C. A. (1976). The neurons in the primate subthalamic nucleus: a Golgi and electron microscopic study. *J. Comp. Neurol.*, **168**: 75-112.

- Ragoucy-Sengler C., (2000). La cocaïne. *Revue Française des Laboratoires*, 322: 35-40.
- Rascol O., Fabre N., Blin O., Poulik J., Sabatini U., Senard J. M., Ane M., Montastruc J. L., et Rascol A., (1994). Naltrexone, an opiate antagonist, fails to modify motor symptoms in patients with Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, **9**: 437-440.
- Raucher-Chene D., Charrel C. L., de Maindreville A. D., et Limosin F., (2008). Manic episode with psychotic symptoms in a patient with Parkinson's disease treated by subthalamic nucleus stimulation : improvement on switching the target. *J. Neurol. Sci.*, **273**: 116-117.
- Raz A., Vaadia E. et Bergman H., (2000). Firing patterns and correlations of spontaneous discharge of pallidal neurons in the normal and the tremulous 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine vervet model of parkinsonism. *J. Neurosci.*, **20**: 8559-8571.
- Reader T. A., et Sénécal J. (2001). Topology of ionotropic glutamate receptors in the brains of heterozygous and homozygous Weaver mutant mice. *Synapse*, **42**: 213-233.
- Redish A. D., Jensen S., et Johnson A., (2008) A unified framework for addiction: vulnerabilities in the decision process. *Behav. Brain Sci.*, **31**: 415-437.
- Redgrave, P., Prescott, T.J., and Gurney, K. (1999). The basal ganglia: a vertebrate solution to the selection problem? *Neuroscience* 89, 1009-1023.
- Reid, M.S., and Berger, S.P. (1996). Evidence for sensitization of cocaine-induced nucleus accumbens glutamate release. *Neuroreport* 7, 1325-1329.
- Remple M. S., Bradenham C. H., Kao C. C., Charles D. P., Neimay J. S., et Konrad P. E. (2011). Subthalamic nucleus neuronal firing rate increases with parkinson's disease progression. *Mov. Disord.*, **26**(9): 1657-1662.
- Ricardo, J. A., (1980). Efferent connections of the subthalamic region in the rat. I. The subthalamic nucleus of Luys. *Brain Res.*, **202**(2): 257-71.
- Richter, R.M., and Weiss, F. (1999). In vivo CRF release in rat amygdala is increased during cocaine withdrawal in self-administering rats. *Synapse* 32, 254-261.
- Riederer P., et Youdim M. B., (1986). Monoamine oxidase activity and monoamine metabolism in brains of parkinsonian patients treated with l-deprenyl. *J. Neurochem.*, **46**:1359-1365.
- Riederer P., Lange K. W., Kornhuber J., et Danielczyk W., (1991). Pharmacotoxic psychosis after memantine in Parkinson's disease. *Lancet*, **338**:1022-1023.
- Rieu I., Derost P., Ulla M., Marques A., Debilly B., De Chazeron I., Chéreau I., Lemaire J. J., Boirie Y., Llorca P. M., et Durif F., (2011). Body weight gain and deep brain stimulation. *Journal of Neurological Sciences*, **310**: 267-270.
- Ring H. A. et Serra-Mestres J., (2002). Neuropsychiatry of the basal ganglia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **72**: 12-21.
- Rinvik E., et Ottersen O. P., (1993). Terminals of subthalamonigral fibers are enriched with glutamate-like immunoreactivity: an electron microscopic, immunogold analysis in the cat. *J. Chem. Neuroanat.*, **6**: 19-30.
- Rinvik E., Grofova I. Hammond C., Féger J., et Deniau J. M., (1979). A study of the afferent connections to the subthalamic nucleus in the monkey and cat using the HRP technique. In L. J.

Poirier, T. L. Sourkes and J. P. Bédard (eds.). *Advance in Neurology*, Vol. 24, Raven Press, New York, pp. 53-69.

Ritz, M. C., Lamb R. J., Goldberg S. R., et Kuhar M. J., (1987). Cocaine receptors on dopamine transporters are related to self-administration of cocaine. *Science* **237**(4819): 1219-23.

Robbins T. W., Cador M., Taylor J. R. et Everitt B. J., (1989). Limbic-striatal interactions in reward-related processes. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, **13**(2-3): 155-62.

Robbins T. W., et Everitt B. J., (1996). Neurobehavioural mechanisms of reward and motivation. *Curr. Opin. Neurobiol.*, **6**(2): 228-36.

Robbins T. W., (2002). The 5-choice serial reaction time task: behavioural pharmacology and functional neurochemistry. *Psychopharmacology (Berl)*, **163**(3-4): 362-80.

Robbins, T.W., Ersche, K.D., and Everitt, B.J. (2008). Drug addiction and the memory systems of the brain. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1141**, 1–21.

Roberts, D. C., Corcoran M. E., et Fibiger H. C., (1977). On the role of ascending catecholaminergic systems in intravenous self-administration of cocaine. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **6**(6): 615-20.

Roberts, D. C., Koob G. F., Klonoff P., et Fibiger H. C., (1980). Extinction and recovery of cocaine self-administration following 6-hydroxydopamine lesions of the nucleus accumbens. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **12**(5): 781-7.

Robertson R. G., Graham W. C., Sambrook M. A., et Crossman A. R., (1991). Further investigations into the pathophysiology of MPTP-induced parkinsonism in the primate: an intracerebral microdialysis study of gamma-aminobutyric acid in the lateral segment of the globus pallidus. *Brain Res.*, **563**: 278-280.

Robinson T. E., et Berridge K. C., (1993). The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res Brain Res Rev* **18**(3): 247-91.

Robledo P., et Féger J., (1990). Excitatory influence of rat subthalamic nucleus to substantia nigra pars reticulata and the pallidal complex: electrophysiological data. *Brain Res.*, **518**: 47-54.

Robledo P., et Féger J., (1991). Acute monoaminergic depletion in the rat potentiates the excitatory effect of the subthalamic nucleus in the substantia nigra pars reticulata but not in the pallidal complex. *J. Neural Transm. Gen. Sect.*, **86**: 115-126.

Robledo P., et Koob G. F., (1993). Two discrete nucleus accumbens projection areas differentially mediate cocaine self-administration in the rat. *Behav. Brain. Res.*, **55**(2): 159-66.

Rocha, B. A. (2003). Stimulant and reinforcing effects of cocaine in monoamine transporter knockout mice. *European Journal of Pharmacology Transporters as targets for drugs and endogenous compounds* **479**(1-3): 107-15.

Rodriguez M. C., Guridi O. J., Alvarez L., Mewes K., Macias R., Vitek J., DeLong M. R., et Obeso J. A., (1998). The subthalamic nucleus and tremor in Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, **13** (suppl. 13): 111-118.

Rodriguez-Oros M. C., Rodriguez M., Guridi J., Mewes K., Chokkman V., Vitek J., et al., (2001). The subthalamic nucleus in Parkinson's disease: somatotopic organization and physiological characteristics. *Brain*, **124**: 1777-1790.

- Rodriguez-Oros M. C., Obeso J. A., Lang A. E., Houeto J. L., Pollak P., Rehncrona S. et al. (2005). Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: a multicentre study with 4 years follow-up. *Brain*, **128**: 2240-2249.
- Rodriguez-Oros M. C., Lopez-Azcarate J., Garcia-Garcia D., Alegre M., Toledo J., Valencia M., Guridi J., Artieda J., et Obeso J. A., (2011). Involvement of the subthalamic nucleus in impulse control disorders associated with Parkinson's disease. *Brain*, **134**: 36-49.
- Roedter A., Winkler C., Samii M., Walter G. F., Brandis A. et Nikkah G., (2001). Comparison of unilateral and bilateral intrastratial 6-hydroxydopamine-induced axon terminal lesions: evidence for interhemispheric functional coupling of the two nigrostriatal pathways. *J. Comp. Neurol.*, **432**: 217-229.
- Rogério R., et Takahashi R. N., (1992). Anxiogenic properties of cocaine in the rats evaluated with the elevated plus maze. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, **43**: 631-633.
- Roitman M. F., Stuber G. D., Phillips P. E., Wightman R. M., et Carelli R. M., (2004). Dopamine operates as a subsecond modulator of food seeking. *J. Neurosci.*, **24**(6): 1265-71.
- Roitman M. F., Wheeler R. A., et Carelli R. M., (2005). Nucleus accumbens neurons are innately tuned for rewarding and aversive taste stimuli, encode their predictors, and are linked to motor output. *Neuron* **45**(4): 587-97.
- Rollins B. L., Stines S. G., McGuire H. B., et King B. M., (2001). Effects of amygdala lesions on body weight, conditioned taste aversion, and neophobia. *Physiol. Behav.*, **72**(5): 735-42.
- Romansky K. V., Usunoff K. G., Ivanov D. P., et Hassler R. (1980). Pallido-subthalamic projection in the cat. *Anat. Embryol.*, **159**: 163-180.
- Romito L. M., Raja M., Daniele A., Contarino M. F., Bentivoglio A. R., Barbier A., Scerrati M., et Albanese A., (2002). Transient mania with hypersexuality after surgery for high frequency stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, **17**: 1371-1374.
- Rothman, R. B., M. H. Baumann, C. M. Dersch, D. V. Romero, K. C. Rice, F. I. Carroll and J. S. Partilla (2001). Amphetamine-type central nervous system stimulants release norepinephrine more potently than they release dopamine and serotonin. *Synapse*, **39**(1): 32-41.
- Rossetti Z. L., Hmaidan Y. et Gessa G. L., (1992). Marked inhibition of mesolimbic dopamine release: a common feature of ethanol, morphine, cocaine and amphetamine abstinence in rats. *Eur. J. Pharmacol.*, **221**(2-3): 227-34.
- Rossi L., Foffani G., Marceglia S., et al., (2007). An electronic device for artefact suppression in human local field potential recordings during deep brain stimulation. *J. Neural. Eng.*, **4**: 96-106.
- Rouaud, T., Lardeux, S., Panayotis, N., Paleressompouille, D., Cador, M., & Baunez, C. (2010). Reducing the desire for cocaine with subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **107**(3).
- Rouzaire-Dubois, B. and E. Scarnati (1985). Bilateral corticosubthalamic nucleus projections: an electrophysiological study in rats with chronic cerebral lesions, *Neuroscience*, **15**: 69-79.
- Rouzaire-Dubois, B. and E. Scarnati (1987). Pharmacological study of the cortical-induced excitation of subthalamic nucleus neurons in the rat: Evidence for amino acids as putative neurotransmitters. *Neuroscience*, **21**(2): 429-40.

- Royce G. J., et Mourey R. J., (1985). Efferent connections of the centromedian and parafascicular thalamic nuclei: an autoradiographic investigation in the cat. *J. Comp. Neurol.*, **235**: 277-300.
- Rusmann H., Ghika J., Combremont P., Villemure J. G., Bogousslavsky J., Burkhard P. R., et al. (2004). L-dopa-induced dyskinesia improvement after STN-DBS depends upon medication reduction. *Neurology*, **63**: 153-155.
- Ruzicka F., Jech R., Novakova L., Urgosik D., Vymazal J., et Ruzicka E., (2012). Weight gain is associated with medial contact site of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Plos One*, **7**(5): 1-7.
- Ryan L. J., Sanders D. j., and Clark K. B. (1991). Auto-and cross-correlation analysis of subthalamic nucleus neuronal activity in neostriatal- and globus pallidal-lesioned rats. *Brain Res.*, **583**: 253-261.
- Ryan, L. J. and D. J. Sanders (1994). Subthalamic nucleus and globus pallidus lesions alter activity in nigrothalamic neurons in rats. *Brain. Res. Bull.*, **34**(1): 19-26
- Ryan, L. J. and K. B. Clark (1991b). The role of the subthalamic nucleus in the response of globus pallidus neurons to stimulation of the prelimbic and agranular frontal cortices in rats. *Exp Brain Res* **86**(3): 641-51.
- Ryan, L. J. and K. B. Clark (1992). Alteration of neuronal responses in the subthalamic nucleus following globus pallidus and neostriatal lesions in rats. *Brain. Res. Bull.*, **29**(3-4): 319-27.
- Rye D. B., Saper C. B., Lee H. J., et Wainer B. H., (1987). Pedunculopontine tegmental nucleus of the rat: cytoarchitecture, cytochemistry and some extrapyramidal connections of the mesopontine tegmentum. *J. Comp. Neurol.*, **259**: 483-528.
- Saavedra J. M., (1977). Distribution of serotonin and synthesizing enzymes in discrete areas of the brain. *Fed. Proc.*, **36**: 2134-2141.
- Sadikot A. F., Parent A., Smith Y., et François C., (1990). The centre median and parafascicular thalamic nuclei project respectively to the sensorimotor and associative-limbic striatal territories in the squirrel monkey. *Brain Res.*, **510**: 161-165.
- Sadikot A. F., Parent A., Smith Y., et François C., (1992). Efferent connections of the centromedian and parafascicular thalamic nuclei in the squirrel monkey: a PHA-L study of subcortical projections. *J. Comp. Neurol.*, **315**: 137-159.
- Saint-Cyr J. A., Trepanier L. L., Kumar R., Lozano A. M., et Lang A. E., (2000). Neuropsychological consequences of chronic bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Brain*, **123** (Pt 10): 2091-2108.
- Salamone J. D., Steinpreis R. E., McCullough L. D., Smith P., Grebel D., et Mahan K. (1991). Haloperidol and nucleus accumbens dopamine depletion suppress lever pressing for food but increase free food consumption in a novel food choice procedure. *Psychopharmacology (Berl)*, **104**(4): 515-21.
- Salamone, J.D., Kurth, P.A., McCullough, L.D., Sokolowski, J.D., and Cousins, M.S. (1993). The role of brain dopamine in response initiation: effects of haloperidol and regionally specific dopamine depletions on the local rate of instrumental responding. *Brain Res.* **628**, 218-226.
- Salamone J. D., Cousins M. S. et Bucher S., (1994). Anhedonia or anergia? Effects of haloperidol and nucleus accumbens dopamine depletion on instrumental response selection in a T-maze cost/benefit procedure. *Behav Brain. Res.*, **65**(2): 221-9.

- Salamone, J.D. (1996). The behavioral neurochemistry of motivation: methodological and conceptual issues in studies of the dynamic activity of nucleus accumbens dopamine. *J. Neurosci. Methods* **64**, 137–149.
- Salamone, J.D., Cousins, M.S., and Snyder, B.J. (1997). Behavioral functions of nucleus accumbens dopamine: empirical and conceptual problems with the anhedonia hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev* **21**, 341–359.
- Salamone J. D., Wisniecki D. A., Carlson B. B. et Correa M., (2001). Nucleus accumbens dopamine depletions make animals highly sensitive to high fixed ratio requirements but do not impair primary food reinforcement. *Neuroscience*, **105**(4): 863-70.
- Salamone, J. D. et Correa M., (2002). Motivational views of reinforcement: implications for understanding the behavioral functions of nucleus accumbens dopamine. *Behavioural Brain Research*, **137**(1-2): 3-25.
- Salin P., et Nieoullon A., (1996). The contralateral cortex contributes to the effects of hemidecortication on neuropeptide Y immunoreactivity in the rat striatum. *Neurosci. Lett.*, **220**:179-182.
- Salomon L., Lanteri C., Glowinski J., et Tassin J.-P., (2006). Behavioral sensitization to amphetamine results from an uncoupling between noradrenergic and serotonergic neurons. *PNAS*, **103**(19): 7476-7481.
- Solomon R. L., Corbit J. D., (1974). An opponent-process theory of motivation. I. Temporal dynamics of affect. *Psychol. Rev.*, **81**(2):119-45.
- Sandyk R., et Snider S. R., (1986). Naloxone treatment of L-dopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Am. J. Psychiatry*, **143**: 118.
- Saper C. B., et Loewy A. D., (1982). Projections of the pedunculopontin tegmental nucleus in the rat: evidence for additional extrapyramidal circuitry. *Brain Res.*, **252**: 367-372.
- Saper C. B., Chou T. C., et Elmquist J. K., (2002). The need to feed: homeostatic and hedonic control of eating. *Neuron*, **36**(2): 199-211.
- Sarnyai Z., Biro E., Gardi J., Vecsernyés M., Julesz J., et Telegdy G., (1995). Brain corticotropin-releasing factor mediates 'anxiety-like' behavior induced by cocaine withdrawal in rats. *Brain Research*, **675**: 89-97.
- Sato F., Parent M., Levesque M., et Parent A. (2000). Axonal branching pattern of neurons of the subthalamic nucleus in primates. *J. Comp. Neurol.*, **424**: 142–152.
- Satoh, T., Nakai, S., Sato, T., and Kimura, M. (2003). Correlated coding of motivation and outcome of decision by dopamine neurons. *J. Neurosci.* **23**, 9913–9923.
- Scarnati E. Gasbarri A. Campana E. et Pacitti C. (1987). The organisation of nucleus tegmenti pedunculopontinus neurons projecting to basal ganglia and thalamus: a retrograde fluorescent double labeling study in the rat. *Neurosci. Lett.*, **79**: 11-16.
- Scheel-Kruger, J., G. Magelund and M. C. Olanas (1981). Role of GABA in the striatal output system: globus pallidus, nucleus entopeduncularis, substantia nigra and nucleus subthalamicus. *Adv. Biochem. Psychopharmacol.*, **30**: 165-86.
- Schmidt W. J., Bubser M. et Hauber W., (1992). Behavioural pharmacology of glutamate in the basal ganglia. *J. Neural Transm. Suppl.*, **38**: 65-89.

- Schmued L., Phersangngam P., Lee H., Thio S., Chen F., Truong P., Colton E., et Fallon L., (1989). Collateralization and GAD immunoreactivity of descending pallidal efferents. *Brain Res.*, **487**: 131-142.
- Schneider, J.S. (1984). Motor function of basal ganglia. *Neurology* **34**, 262–263.
- Schulkin J., McEwen B. S., et Gold P. W., (1994). Allostasis, amygdala, and anticipatory angst. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, **18**(3): 385-96.
- Schulkin J., Gold P. W., et McEwen B. S., (1998). Induction of corticotrophin-releasing hormone gene expression by glucocorticoids: implication for understanding the states of fear and anxiety and allostasic load. *Psychoneuroendocrinology*, **23**: 219-243.
- Schulkin J. (2003). Allostasis: a neural behavioral perspective. *Horm. Behav.* **43**(1): 21-7; discussion 28-30.
- Schultz W., Apicella P., Scarnati E., et Ljungberg T., (1992). Neuronal activity in monkey ventral striatum related to the expectation of reward. *J. Neurosci.*, **12**(12): 4595-610.
- Schultz W., (1994). Behavior-related activity of primate dopamine neurons. *Rev. Neurol. (Paris)*, **150**(8-9): 634-639.
- Schultz W., Dayan P., et Montague P. R., (1997). A neural substrate of prediction and reward. *Science*, **275**(5306): 1593-9.
- Schultz W., et Dickinson A., (2000). Neuronal coding of prediction errors. *Annu. Rev. Neurosci.*, **23**: 473-500.
- Schultz W., (2002). Getting formal with dopamine and reward. *Neuron*, **36**(2): 241-63.
- Schupbach W. M., Chastan N., Welter M. L., Houeto J. L., Mesnage V., Bonnet A. M., Czernecki V., Maltete D., Hartmann A., Mallet L., Pidoux B., Dormont D., Navarro S., Cornu P., Mallet A., et Agid Y., (2005). Stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: a 5 year follow up. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **76**: 1640-1644.
- Schwartz R. K., et Huston J. P. (1996). The unilateral 6-hydroxydopamine lesion model in behavioral brain research. Analysis of functional deficits, recovery and treatments. *Prog. Neurobiol.*, **50**: 275-331.
- Schwartz M. W., Woods S. C., Porte, D. Jr., Seeley R. J., et Baskin D. G. (2000). Central nervous system control of food intake. *Nature*, **404**(6778): 661-71.
- Selye H., (1936). A syndrome produced by diverse nocuous agents. *Nature*, **138**: 32.
- Selye H., (1976). *The stress of life*. New York, Mc Gray-Hill.
- Sellal F., Hirsch E., Lisovski F., Mutschler V., Collard M., et Marescaux C., (1992). Contralateral disappearance of parkinsonian signs after subthalamic hematoma. *Neurology*, **42**: 255-256.
- Sesack S. R., et Pickel V. M., (1990). In the rat medial nucleus accumbens, hippocampal and catecholaminergic terminals converge on spiny neurons and are in apposition to each other. *Brain Res.*, **527**(2): 266-79.
- Shaham, Y., Shalev U., Lu L., De Wit H., et Stewart J., (2003). The reinstatement model of drug relapse: history, methodology and major findings. *Psychopharmacology (Berl.)*, **168**(1-2): 3-20.

- Shen K. Z., et Johnson S. W., (2005). Dopamine depletion alters responses to glutamate and GABA in the rat subthalamic nucleus. *Neuroreport*, **16**(2): 171-74.
- Shen K.-Z., et Johnson S. W., (2000). Presynaptic dopamine D2 and muscarine M3 receptors inhibit excitatory and inhibitory transmission to rat subthalamic neurones in vitro. *J. Physiol. (Lond)*, **525**(2): 331-41.
- Shen K.-Z., et Johnson S. W., (2008). 5-HT inhibits synaptic transmission in rat subthalamic nucleus neurons in vitro. *Neuroscience*, **151**(4): 1029-33.
- Shepard, J.D., Schulkin, J., and Myers, D.A. (2006). Chronically elevated corticosterone in the amygdala increases corticotropin releasing factor mRNA in the dorsolateral bed nucleus of stria terminalis following duress. *Behav. Brain Res.* **174**, 193–196.
- Shi, L. H., F. Luo, D. J. Woodward and J. Y. Chang (2004). Neural responses in multiple basal ganglia regions during spontaneous and treadmill locomotion tasks in rats. *Exp. Brain Res.*, **157**(3): 303-14.
- Shimura T., Imaoka H., et Yamamoto T., (2006). Neurochemical modulation of ingestive behavior in the ventral pallidum. *Eur. J. Neurosci.*, **23**(6): 1596-604.
- Shink, E., M. D. Bevan, J. P. Bolam and Y. Smith (1996). The subthalamic nucleus and the external pallidum: two tightly interconnected structures that control the output of the basal ganglia in the monkey. *Neuroscience*, **73**(2): 335-57.
- Sieradzan K. A., Fox S. H., Hill M., Dick J. P., Crossman A. R., et Brotchie J. M., (2001). Cannabinoids reduce levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: a pilot study. *Neurology*, **57**: 2108-2111.
- Simbayi L. C., Boakes R. A., et Burton M. J., (1986). Effects of basolateral amygdala lesions on taste aversions produced by lactose and lithium chloride in the rat. *Behav. Neurosci.*, **100**(4): 455-65.
- Smith K. S., et Berridge K. C., (2005). The ventral pallidum and hedonic reward: neurochemical maps of sucrose "liking" and food intake. *J. Neurosci.*, **25**(38): 8637-49.
- Smith I. D., et Grace A. A., (1992). Role of the subthalamic nucleus in the regulation of nigral dopamine neuron activity. *Synapse*, **12**(4): 287-303.
- Smith Y., et Parent A., (1988). Neurons of the subthalamic nucleus in primates display glutamate but not GABA immunoreactivity. *Brain Research*, **453**(1-2): 353-56.
- Smith Y., Hazrati L. N., et Parent A., (1990). Efferent projections of the subthalamic nucleus in the squirrel monkey as studied by the PHA-L anterograde tracing method. *J. Comp. Neurol.*, **294**(2): 306-23.
- Smith Y., Bevan M. D., Shink E., et Bolam J. P., (1998). Microcircuitry of the direct and indirect pathways of the basal ganglia. *Neuroscience*, **86**(2): 353-87.
- Smith, Y., Parent A., Séguéla P., et Descarries, L., (1987). Distribution of GABA immunoreactive neurons in the basal ganglia of the squirrel monkey (*Saimiri sciureus*), *J. Comp. Neurol.*, **259**: 50-65.
- Smith, L.A., Tel, B.C., Jackson, M.J., Hansard, M.J., Braceras, R., Bonhomme, C., Chezaubernard, C., Del Signore, S., Rose, S., and Jenner, P. (2002). Repeated administration of piribedil induces less dyskinesia than L-dopa in MPTP-treated common marmosets: a behavioural and biochemical investigation. *Mov. Disord.* **17**, 887–901.

Soares J., Kliem M. A., et Betarbet R., (2004). Role of external pallidal segment in primate parkinsonism: comparison of the effects of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-Induced parkinsonism and lesions of the external pallidal segment. *The Journal of Neuroscience*, **24**(29): 6417-6426.

Solomon R. L., et Corbit J. D., (1974). An opponent-process theory of motivation. I. Temporal dynamics of affect. *Psychol. Rev.*, **81**(2): 119-45.

Spann B. M. et Grofova I. (1992). Cholinergic and non-cholinergic neurons in the rat pedunculopontin tegmental nucleus. *Anat. Embryol.*, **186**: 215-227.

Specio, S.E., Wee, S., O'Dell, L.E., Boutrel, B., Zorrilla, E.P., and Koob, G.F. (2008). CRF(1) receptor antagonists attenuate escalated cocaine self-administration in rats. *Psychopharmacology (Berl.)* **196**, 473–482.

Spieker S., Breit S., Klockgether T., et Dichgans J., (1999). Tremorolytic activity of bupropion in Parkinson's disease. *J. Neural. Transm. Suppl.*, **56**:165-172.

Spilka S., Le Nezet O., Tovar M.-L., (2012). Les drogues à 17 ans : premiers résultats de l' Enquête sur la Santé et les Consommations lors de l'Appel de Préparation À la Défense (ESCAPAD). *Tendances*, **79**: 1-4.

Spillantini M. G., Schmidt M. L., Lee V. M., Trojanowski J. Q., Jakes R., et Goedert M. (1997). Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature*, **388**: 839-840.

Spooren, W. P., S. E. Helfrich and A. R. Cools (1995). Interactions of the subthalamic nucleus and the subpallidal area in oro-facial dyskinesia: role of GABA and glutamate. *Psychopharmacology (Berl)*, **119**(1): 20-6.

Staines W. A. (1988). PHAL studies of the efferent connections of rat globus pallidus. *Soc. Neurosci. Abstr.*, **14**: 1028.

Staines W. A., et Figiber H. C., (1984). Collateral projection of neurons of the rat globus pallidus to the striatum and substantia nigra. *Exp. Brain Res.*, **56**: 217-220.

Stanford, I. M., M. A. Kantaria, H. S. Chahal, K. C. Loucif and C. L. Wilson (2005). 5-Hydroxytryptamine induced excitation and inhibition in the subthalamic nucleus: Action at 5-HT_{2C}, 5-HT₄ and 5-HT_{1A} receptors. *Neuropharmacology* **49**(8): 1228-34.

Stanford S. C., et Salmon P., (1993). *Stress: from synapse to syndrome*. San Diego, Academic Press.
Stanley B. G., Willett V. L., 3rd, Donias H. W., Ha L. H., et Spears L. C., (1993). The lateral hypothalamus: a primary site mediating excitatory amino acid-elicited eating. *Brain Res.*, **630** (1-2): 41-9.

Stanton G. B., Goldberg M. E., et Bruce G. J., (1988). Frontal eye field efferents in the macaque monkey : II. Topography of terminal fields in midbrain and pons. *J. Comp. Neurol.*, **271**: 493-506.

Starr P. A., Christine C. W., Theodosopoulos P. V., Lindsey N., Byrd D., Mosley A., et al., (2002). Implantation of deep brain stimulators into the subthalamic nucleus: technical approach and magnetic resonance imaging-verified lead locations. *J. Neurosurg.*, **97**: 370-387.

Stellar E., (1954). The physiology of motivation. *Psychol. Rev.*, **61**(1): 5-22.

Sterling, P., et Eyer J., (1988). *Allostasis: a new paradigm to explain arousal pathology*. *Handbook of life stress, cognition and health*. S. Fisher. New York, Wiley: 750.

- Stratford T. R., Kelley A. E., et Simansky K. J., (1999). Blockade of GABAA receptors in the medial ventral pallidum elicits feeding in satiated rats. *Brain Res.*, **825**(1-2): 199-203.
- Stuart A. M., Mitchell I. J., Slater P., Unwin H. P. L., et Crossman A. R., (1986). A semi-quantitative atlas of 5-hydroxytryptamine-1 receptors in the primate brain. *Neuroscience*. **18**: 619-639.
- Su P. C., Tseng H. M., Liu H. M., Yen R. F., et Liou H. H., (2002). Subthalamotomy for advanced Parkinson disease. *J. Neurosurg.*, **97**: 598-606.
- Sugimoto, T. and T. Hattori (1984). Organization and efferent projections of nucleus tegmenti pedunculopontinus pars compacta with special reference to its cholinergic aspects. *Neuroscience* **11**(4): 931-46.
- Sugimoto, T., et T. Hattori (1983). Confirmation of thalamosubthalamic projections by electron microscopic autoradiography. *Brain Res.*, **264**: 335-339.
- Sugimoto, T., T. Hattori, N. Mizuno, K. Itoh and M. Sato (1983). Direct projections from the centre median-parafascicular complex to the subthalamic nucleus in the cat and rat. *J Comp Neurol* **214**(2): 209-16.
- Svennilson E., Torvik A., Lowe R., et Leksell L., (1960). Treatment of parkinsonism by stereotatic thermolesions in the pallidal region. A clinical evaluation of 81 cases. *Acta. Psychiatr. Scand.*, **35**: 358-377.
- Svenningsson P., et LeMoine C. (2002). Dopamine D1/5 receptor stimulation induces c-fos expression in the subthalamic nucleus of local D5 receptors. *Eur. J. Neurosci.*, **15**: 133-142.
- Swanson, C.J., Baker, D.A., Carson, D., Worley, P.F., and Kalivas, P.W. (2001). Repeated cocaine administration attenuates group I metabotropic glutamate receptor-mediated glutamate release and behavioral activation: a potential role for Homer. *J. Neurosci.* **21**, 9043–9052.
- Taha S. A., et Fields H. L., (2005). Encoding of palatability and appetitive behaviors by distinct neuronal populations in the nucleus accumbens. *J. Neurosci.*, **25**(5): 1193-202.
- Tai C. H., Boraud T., Bezard E., Bioulac B., Gross C., et Benazzouz A., (2003). Electrophysiological and metabolic evidence that high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus bridles neuronal activity in the subthalamic nucleus and the substantia nigra reticulata. *FASEB J.*, **17**: 1820-1830.
- Takada, M., H. Tokuno, I. Hamada, M. Inase, Y. Ito, M. Imanishi, N. Hasegawa, T. Akazawa, N. Hatanaka and A. Nambu (2001). Organization of inputs from cingulate motor areas to basal ganglia in macaque monkey. *Eur. J. Neurosci.*, **14**(10): 1633-50.
- Takikawa, Y., Kawagoe, R., and Hikosaka, O. (2004). A possible role of midbrain dopamine neurons in short- and long-term adaptation of saccades to position-reward mapping. *J. Neurophysiol.* **92**, 2520–2529.
- Teagarden, M. A. and G. V. Rebec (2007). Subthalamic and striatal neurons concurrently process motor, limbic, and associative information in rats performing an operant task. *J. Neurophysiol.*, **97**(3): 2042-58.
- Teitelbaum, P. (1966). *The use of operant methods in the assessment and control of motivational states. Operant behavior: areas of research and application*. H. WK. New York, Appleton-Century-Crofts: 565-608.

Temel Y., Blokland A., Steinbusch H. W., et Visser-Vandewalle V., (2005). The functional role of the subthalamic nucleus in cognitive and limbic circuits. *Prog. Neurobiol.*, **76**(6): 393-413.

Temel Y., Boothman L. J., Blokland A., Magill P. J., Steinbusch H. W. M., Visser-Vandewalle V., et Sharp T., (2007). Inhibition of 5-HT neuron activity and induction of depressive-like behavior by high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **104**(43): 17087-92.

Thobois S., Ardouin C., Lhommee E., Klinger H., Lagrange C., Xie J., et al., (2010). Non-motor dopamine withdrawal syndrome after surgery for Parkinson's disease: predictors and underlying mesolimbic denervation. *Brain*, **133**: 1111-1127.

Tindell A. J., Berridge K. C., et Aldridge J. W., (2004). Ventral pallidal representation of pavlovian cues and reward: population and rate codes. *J. Neurosci.*, **24**(5): 1058-69.

Tindell A. J., Berridge K. C., Zhang J., Pecina S., et Aldridge J. W., (2005). Ventral pallidal neurons code incentive motivation: amplification by mesolimbic sensitization and amphetamine. *Eur. J. Neurosci.*, **22**(10): 2617-34.

Tindell A. J., Smith K. S., Pecina S., Berridge K. C., et Aldridge J. W., (2006). Ventral pallidum firing codes hedonic reward: when a bad taste turns good. *J. Neurophysiol.*, **96**(5): 2399-409.

Toates F. (1986). *Motivational systems*. Cambridge (MA), Cambridge Univ. Press.

Tobler, P.N., Dickinson, A., and Schultz, W. (2003). Coding of predicted reward omission by dopamine neurons in a conditioned inhibition paradigm. *J. Neurosci.* **23**, 10402–10410.

Tofighy A., Abbott A., Centonze D., Cooper A. J., Noor E., Pearce S. M., Puntis M., Stanford I. M., Wigmore M. A., et Lacey M. G., (2003). Excitation by dopamine of rat subthalamic nucleus neurones in vitro--a direct action with unconventional pharmacology. *Neuroscience*, **116**(1): 157-66.

Tolwani R. J., Jakowec M. W., Petzinger G. M., Green S., et Waggle K., (1999). Experimental model of Parkinson's disease: insight from many models. *Lab. Anim. Sci.*, **49**: 363-371.

Toshinai K., Mondal M. S., Nakazato M., Date Y., Murakami N., Kojima M., Kangawa K., et Matsukura S., (2001). Upregulation of ghrelin expression in the stomach upon fasting, insulin-induced hypoglycemia, and leptin administration. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **281**: 1220-1225.

Totterdell S., et Smith A. D., (1989). Convergence of hippocampal and dopaminergic input onto identified neurons in the nucleus accumbens of the rat. *J. Chem. Neuroanat.*, **2**(5): 285-98.

Tracy A. L., Jarrard L. E., et Davidson T. L., (2001). The hippocampus and motivation revisited: appetite and activity. *Behav. Brain. Res.*, **127**(1-2): 13-23.

Treit, D. et Berridge K. C., (1990). A comparison of benzodiazepine, serotonin, and dopamine agents in the taste-reactivity paradigm. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **37**(3): 451-6.

Trepanier L. L., Kumar R., Lozano A. M., Lang A. E., et Saint-Cyr J. A., (2000). Neuropsychological outcome of GPi pallidotomy and GPi or STN deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Brain Cogn.*, **42**: 324-347.

Trétiakoff C., (1919). *Contribution à l'étude de l'anatomie pathologique du Locus Niger de soemmering avec quelques déductions relatives à la pathogénie des troubles du tonus musculaire et de la maladie de Parkinson*. Méd. (Paris).

- Tricomi E., Balleine B. W., et O'Doherty J. P., (2009). A specific role for posterior dorsolateral striatum in human habit learning. *Eur. J. Neurosci.*, **29**(11): 2225-2232.
- Trillet, M., A. Vighetto, B. Croisile, N. Charles and G. Aimard (1995). Hemiballismus with logorrhea and thymo-affective disinhibition caused by hematoma of the left subthalamic nucleus. *Rev. Neurol. (Paris)*, **151**(6-7): 416-9.
- Tschop M., Smiley D. L., et Heiman M. L., (2000). Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature*, **407**: 908-913.
- Tseng, K.Y., Kasanetz, F., Kargieman, L., Riquelme, L.A., and Murer, M.G. (2001). Cortical slow oscillatory activity is reflected in the membrane potential and spike trains of striatal neurons in rats with chronic nigrostriatal lesions. *J. Neurosci.* **21**, 6430–6439.
- Tsukada, H., Kreuter, J., Maggos, C.E., Unterwald, E.M., Kakiuchi, T., Nishiyama, S., Futatsubashi, M., and Kreek, M.J. (1996). Effects of binge pattern cocaine administration on dopamine D1 and D2 receptors in the rat brain: an in vivo study using positron emission tomography. *J. Neurosci.* **16**, 7670–7677.
- Turle-Lorenzo N., Breyse N., Baunez C., et Amalric M. (2005) Functional interaction between mGlu 5 and NMDA receptors in a rat model of Parkinson's disease. *Psychopharmacology (Berl)*, **179**: 117-127.
- Turner M. S., Lavin A., Grace A. A., et Napier T. C., (2001). Regulation of limbic information outflow by the subthalamic nucleus: excitatory amino acid projections to the ventral pallidum. *J. Neurosci.* **21**: 2820-2832.
- Tzschentke T. M. (1998). Measuring reward with the conditioned place preference paradigm: a comprehensive review of drug effects, recent progress and new issues. *Progress in Neurobiology*, **56**: 631-672.
- Tzschentke T. M. (2007). Measuring reward with the conditioned place preference (CPP) paradigm: update of the last decade. *Addict. Biol.*, **12**(3-4): 227-462.
- Uitti R. J., (1998). Medical treatment of essential tremor and Parkinson's disease. *Geriatrics*, **53**: 46-48, 53-57.
- Ungerstedt U. (1968). 6-hydroxy-dopamine induced degeneration of central monoamine neurons. *Eur. J. Pharmacol.*, **5**: 107-110.
- Ungerstedt U. (1971). Adipsia and aphagia after 6-hydroxydopamine induced degeneration of the nigral-striatal dopamine system. *Acta. Physiol. Scand. Suppl.*, **367**: 95-122.
- Uslaner, J. M., P. Yang and T. E. Robinson (2005). Subthalamic nucleus lesions enhance the psychomotor-activating, incentive motivational, and neurobiological effects of cocaine. *J. Neurosci.*, **25**(37): 8407-15.
- Uslaner, J. M. and T. E. Robinson (2006). Subthalamic nucleus lesions increase impulsive action and decrease impulsive choice - mediation by enhanced incentive motivation? *Eur. J. Neurosci.*, **24**(8): 2345-54.
- Uslaner, J. M., J. M. Dell'orco, A. Pevzner and T. E. Robinson (2008). The Influence of Subthalamic Nucleus Lesions on Sign-Tracking to Stimuli Paired with Food and Drug Rewards: Facilitation of Incentive Salience Attribution? *Neuropsychopharmacology*. **33**: 2352–2361.

- Usunoff K. G., Hassler R., Romansky K. V., Wagner A., et Christ J. F., (1982). Electron microscopy of the subthalamic nucleus in the baboon. II. Experimental demonstration of the pallid-subthalamic synapses. *J. Hirnforsch.*, **23**: 613-625.
- Valledeoriola F., Pilleri M., Tolosa E., Molinuevo J. L., Rumia J., et Ferrer E., (2002). Bilateral subthalamic stimulation monotherapy in advanced Parkinson's disease: long-term follow-up of patients. *Mov. Disord.*, **17**: 125-132.
- Van Der Kooy, D., Hattori T., Shannak K., et Hornykiewicz O. (1981). The pallid-subthalamic projection in rat: anatomical and biochemical study. *Brain Res.*, **204**: 253-268.
- Van Der Kooy, D. and T. Hattori (1980). Single subthalamic nucleus neurons project to both the globus pallidus and substantia nigra in rat. *J Comp Neurol* **192**(4): 751-68.
- Vanderschuren L. J., et Everitt B. J., (2004). Drug seeking becomes compulsive after prolonged cocaine self-administration. *Science*, **305**: 1017–1019.
- Villalba R. M., Lee H., et Smith Y., (2008). Dopaminergic denervation and spine loss in the striatum of MPTP-treated monkeys. *Exp. Neurol.*
- Vincent S. R., Kimura H., et McGeer E. G., (1982). A histochemical study of GABA-transaminase in the efferentss of the pallidum. *Brain Res.*, **241**: 162-165.
- Vingerhoets F. J., Snow B. J., Lee C. S., Schulzer M., Mak E., et Calne D. B. (1994). Longitudinal fluorodopa positron emission tomographic studies of the evolution of idiopathic parkinsonism. *Ann. Neurol.*, **36**: 759-764.
- Vingerhoets F. J., Villemure J. G., Temperli P., Pollo C., Pralong E., et Ghika J., (2002). Subthalamic DBS replaces levodopa in Parkinson's disease: two-year follow-up. *Neurology*, **58**: 396-401.
- Vitek J. L., Zhang J., Hashimoto T., Russo G. S., et Baker K. B. (2012). External pallidal stimulation improves parkinsonian motor signs and modulate basal ganglia thalamic network. *Exp. Neurol.*, **233**(1): 581-586.
- Volkman J., et Deuschl G., (2007). Deep brain stimulation. In: W. C. Koller & E. Melamed (eds.). Parkinson's disease and related disorders, Part II. *Handbook of Clinical Neurology*, **84** (3rd series): 261-277.
- Volkow N. D., Fowler J. S., Wolf A. P., Hitzemann R., Dewey S., Bendriem B., Alpert R., et Hoff A., (1991). Changes in brain glucose metabolism in cocaine dependence and withdrawal. *Am. J. Psychiatry*, **148**: 621-626.
- Volkow, N.D., Fowler, J.S., Wang, G.J., Hitzemann, R., Logan, J., Schlyer, D.J., Dewey, S.L., Wolf, A.P., (1993a.). Decreased dopamine D2 receptor availability is associated with reduced frontal metabolism in cocaine abusers. *Synapse*, **14**: 169–177.
- Volkow N. D., Fowler J. S., Wang G. J., Dewey S. L., Schlyer D., MacGregor R., Logan J., Alexoff D., Shea C., Hitzemann R., et al., (1993b.). Reproducibility of repeated measures of carbon-11-raclopride binding in the human brain. *J. Nucl. Med.*, **34**:609–613.
- Volkow, N.D., Fowler, J.S., (2000). Addiction a disease of compulsion and drive: involvement of the orbitofrontal cortex. *Cereb. Cortex.*, **10**: 318–325.
- Volkow, N.D., Chang, L., Wang, G.J., Fowler, J.S., Ding, Y.S., Sedler, M., Logan, J., Franceschi, D., Gatley, J., Hitzemann, R., et al. (2001). Low level of brain dopamine D2 receptors in

- methamphetamine abusers: association with metabolism in the orbitofrontal cortex. *Am J Psychiatry* 158, 2015–2021.
- Volkow, N.D., Fowler, J.S., Wang, G.-J., and Swanson, J.M. (2004). Dopamine in drug abuse and addiction: results from imaging studies and treatment implications. *Mol. Psychiatry* 9, 557–569.
- Volkow N. D., Wang G.-L., Telang F., Fowler J. S., Logan J., Childress A.-R., Jayne M., Ma Y., et Wong C. (2006). Cocaine Cues and Dopamine in Dorsal Striatum: Mechanism of Craving in Cocaine Addiction. *The Journal of Neuroscience*, 26(24): 6583-6588.
- Volonté M. A., Garibotto V., Spagnolo F., Panzacchi A., Picozzi P., Franzin A., Giovannini E., Leocani L., Cursi M., Comi G., et Perani D., (2012). Changes in brain glucose metabolism in subthalamic nucleus deep brain stimulation for advanced parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, 18: 770-774.
- Voogd J., et Feirabend H. K. (1981). Classic methods in neuroanatomy. In : Lahue R (ed) *Methods in neurobiology*. Plenum Press, New York, pp 301-364.
- Voon V., Fernagut P. O., Wickens J., Baunez C. Rodriguez M., Pavon N., et al., (2009). Chronic dopaminergic stimulation in Parkinson's disease: from dyskinesias to impulse control disorders. *Lancet Neurol.*, 8: 1140-1149.
- Warner E. A., (1993). Cocaine abuse. *Annals of Internal Medicine*, 119(3): 226-235.
- Watabe-Ushida et al., (2012). Whole-Brain Mapping of Direct Inputs to Midbrain Dopamine Neurons. *Cell*, 74: 868-873.
- Wee S., Mandyam C. D., Lekic D. M., Koob G. F., (2008). Alpha 1-noradrenergic system role in increased motivation for cocaine intake in rats with prolonged access. *Eur Neuropsychopharmacol*, 18: 303–311.
- Weingarten H. P. (1983). Conditioned cues elicit feeding in sated rats: a role for learning in meal initiation. *Science*, 220(4595): 431-3.
- Weingarten H. P. et Martin G. M., (1989). Mechanisms of conditioned meal initiation. *Physiol. Behav.*, 45(4): 735-40.
- Weinshenker, D., et Schroeder J. P., (2007). There and back again: a tale of norepinephrine and drug addiction. *Neuropsychopharmacology*, 32(7): 1433-51.
- Weiss F., Lorang M. T., Bloom F. E., et Koob G. F., (1993). Oral alcohol self-administration stimulates dopamine release in the rat nucleus accumbens: genetic and motivational determinants. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 267(1): 250-8.
- Westermeyer J., (1999). The role of cultural and social factors in the cause of addictive disorders. *Psychiatr. Clin. North. Am.*, 22: 253–273.
- Wichmann T., Bergman H., DeLong M. R., (1994). The primate subthalamic nucleus. I. Functional properties in intact animals. *J. Neurophysiol.*, 72:494-506.
- Wichmann T, et Soares J. (2006). Neuronal firing before and after burst discharges in the monkey basal ganglia is predictably patterned in the normal state and altered in parkinsonism. *J Neurophysiol.*, 95(4):2120–2133.
- White, H.R., and Bates, M.E. (1995). Cessation from cocaine use. *Addiction* 90, 947–957.

- White, F.J., and Kalivas, P.W. (1998). Neuroadaptations involved in amphetamine and cocaine addiction. *Drug Alcohol Depend* 51, 141–153.
- Whittier J. R., et Mettler F. A. (1949). Studies on the subthalamus of the rhesus monkey. I. Anatomy and fiber connections of the subthalamic nucleus of Luys. *J. Comp. Neurol.*, **9**: 281-314.
- Wichmann T. Bergman H., et DeLong M. R., (1989). Somatosensory mapping and microstimulation of primate subthalamic nucleus. *Soc. Neurosci. Abstr.*, **15**: 902.
- Wichmann T., et DeLong M. R., (1993). Pathophysiology of parkinsonian motor abnormalities. *Adv. Neurol.*, **60**: 53-61.
- Wichmann, T., Bergman H., et DeLong M. R., (1994a). The primate subthalamic nucleus. I. Functional properties in intact animals. *J. Neurophysiol.*, **72**(2): 494-506.
- Wikler, A. (1973). Dynamics of drug dependence. Implications of a conditioning theory for research and treatment. *Arch. Gen. Psychiatry* 28, 611–616.
- Will M. J., Franzblau E. B., et Kelley A. E., (2003). Nucleus accumbens mu-opioids regulate intake of a high-fat diet via activation of a distributed brain network. *J. Neurosci.*, **23**(7): 2882-8.
- Will M. J., Franzblau E. B., et Kelley A. E., (2004). The amygdala is critical for opioid-mediated binge eating of fat. *Neuroreport*, **15**(12): 1857-60.
- Willie J. T., Chemelli R. M., Sinton C. M. and Yanagisawa M., (2001). To eat or to sleep? Orexin in the regulation of feeding and wakefulness. *Annu. Rev. Neurosci.*, **24**: 429-58.
- Wilson D. I., et Bowman E. M., (2005). Rat nucleus accumbens neurons predominantly respond to the outcome-related properties of conditioned stimuli rather than their behavioral-switching properties. *J. Neurophysiol* **94**(1): 49-61.
- Windels F., Bruet N., Poupard A., Urbain N., Chouvet G., Feuerstein C., et Savasta M., (2000). Effects of high frequency stimulation of the subthalamic nucleus on extracellular glutamate and GABA in substantia nigra and globus pallidus in the normal rat. *Eur. J. Neurosci.*, **12**: 4141-4146.
- Windels F., Bruet N., Poupard A., Feuerstein C., Bertrand A., et Savasta M., (2003). Influence of the frequency parameter on extracellular glutamate and gamma-aminobutyric acid in substantia nigra and globus pallidus during electrical stimulation of subthalamic nucleus in rats, *J. Neurosci. Res.*, **72**: 259-267.
- Windels F., Carcenac C., Poupard A., et Savasta M., (2005). Pallidal origin of GABA release within the substantia nigra pars reticulata during high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus. *J. Neurosci.*, **25**: 5079-5086.
- Winstanley C. A., Baunez C., Theobald D. E., Robbins T. W., (2005). Lesions to the subthalamic nucleus decrease impulsive choice but impair autoshaping in rats: the importance of the basal ganglia in Pavlovian conditioning and impulse control. *Eur. J. Neurosci.*, **21**(11): 3107-16.
- Winter C., Flash S., Klavir O., Klein J., Sohr R., et Joel D., (2008a). The role of the subthalamic nucleus in 'compulsive' behavior in rats. *Eur. J. Neurosci.*, **27**(8): 1902-11.
- Winter C., Lemke C., Sohr R., Meissner W., Harnack D., Juckel G., Morgenstern R., et Kupsch A., (2008b). High frequency stimulation of the subthalamic nucleus modulates neurotransmission in limbic brain regions of the rat. *Exp. Brain Res.*, **185**(3): 497-507.
- Wise R. A. (1978). Catecholamine theories of reward: a critical review. *Brain Res.*, **152**(2): 215-47.

- Wise, R. A. (1982). Neuroleptics and operant behavior: the anhedonia hypothesis. *Behavioural Brain Science*, **5**: 39-87.
- Wise, R. A. and M. A. Bozarth (1987). A psychomotor stimulant theory of addiction. *Psychol. Rev.*, **94**(4): 469-92.
- Wise R. A., Newton P., Leeb K., Burnette B., Pocock D., et Justice J. B. Jr., (1995). Fluctuations in nucleus accumbens dopamine concentration during intravenous cocaine self-administration in rats. *Psychopharmacology (Berl)*, **120**(1): 10-20.
- Witjas T., Baunez C., Henry J. M., Delfini M., Regis J., Cherif A. A. et al. (2005). Addiction in Parkinson's disease: impact of subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Mov. Disord.*, **20**: 1052-1055.
- Witt K., Pulkowski U., Herzog J., Lorenz D., Hamel W., Deuschl G. et al., (2004). Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus improves cognitive flexibility but impairs response inhibition in Parkinson disease. *Arch. Neurol.*, **61**: 697-700.
- Wolf M. E., (2002). Addiction: making the connection between behavioral changes and neuronal plasticity in specific pathways. *Mol. Interv.*, **2**(3):146-57.
- Woodworth, R. (1918). *Dynamic Psychology*. New York, Columbia University Press.
- Woolf N. J., et Butcher L. L. (1986). Cholinergic systems in the rat brain. II. Projections from the pontomesencephalic tegmentum to the thalamus, tectum, basal ganglia and basal forebrain. *Brain Res. Bull.*, **16**: 603-637.
- Wright C. I., et Groenewegen H. J., (1996). Patterns of overlap and segregation between insular cortical, intermediodorsal thalamic and basal amygdaloid afferents in the nucleus accumbens of the rat. *Neuroscience*, **73**(2): 359-73.
- Xi, Z.-X., Ramamoorthy, S., Baker, D.A., Shen, H., Samuvel, D.J., and Kalivas, P.W. (2002). Modulation of group II metabotropic glutamate receptor signaling by chronic cocaine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **303**, 608–615.
- Xiang, Z., L. Wang and S. T. Kitai (2005). Modulation of Spontaneous Firing in Rat Subthalamic Neurons by 5-HT Receptor Subtypes. *J. Neurophysiol.*, **93**(3): 1145-57.
- Xu W., Russo G. S., Hashimoto T., Zhang J., et Vitek J. L., (2008). Subthalamic nucleus stimulation modulates thalamic neuronal activity. *J. Neurosci.*, **28**: 11916-11924.
- Yamamoto, T., Katayama, Y., Kobayashi, K., Oshima, H., Fukaya, C., and Tsubokawa, T. (2010). Deep brain stimulation for the treatment of vegetative state. *Eur. J. Neurosci.* **32**, 1145–1151.
- Yaxley S., Rolls E. T., et Sienkiewicz Z. J., (1988). The responsiveness of neurons in the insular gustatory cortex of the macaque monkey is independent of hunger. *Physiol. Behav.*, **42**(3): 223-9.
- Yelnik, J. and Percheron G. (1979). Subthalamic neurons in primates: A quantitative and comparative analysis. *Neuroscience*, **4**(11): 1717-43.
- Yettefti K., Orsini J. C., et Perrin J., (1997). Characteristics of glycemia-sensitive neurons in the nucleus tractus solitarii: possible involvement in nutritional regulation. *Physiol. Behav.*, **61**(1): 93-100.
- Young W. S., Bonner T. I., et Brann M. R., (1986). Mesencephalic dopamine neurons regulate the expression of neuropeptide mRNAs in the rat forebrain. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **83**: 9827-9831.

- Yu, A.J., and Dayan, P. (2005). Uncertainty, neuromodulation, and attention. *Neuron* 46, 681–692.
- Yuan H., Sarre S., Ebinger G., et Michotte Y., (2005). Histological, behavioural and neurochemical evaluation of medial forebrain bundle and striatal 6-OHDA lesions as rat models of Parkinson's disease. *Journal of Neuroscience Methods*. **144**(15): 35-45.
- Zadow B. S. et Schmidt W. J. (1994). Lesions of the entopeduncular nucleus and the subthalamic nucleus reduce dopamine receptor antagonist-induced catalepsy in the rat. *Behav. Brain Res.*, **62**: 71-79.
- Zahm D. S. (1989). The ventral striatopallidal parts of the basal ganglia in the rat--II. Compartmentation of ventral pallidal efferents. *Neuroscience*, **30**(1): 33-50.
- Zahm D. S., et Heimer L., (1990). Two transpallidal pathways originating in the rat nucleus accumbens. *J. Comp. Neurol.*, **302**(3): 437-46.
- Zahm, D. S., E. Williams and C. Wohltmann (1996). Ventral striatopallidothalamic projection : IV. Relative involvements of neurochemically distinct subterritories in the ventral pallidum and adjacent parts of the rostroventral forebrain. *J Comp Neurol*. **364**(2): 340-62.
- Zahm D. S., (2000). An integrative neuroanatomical perspective on some subcortical substrates of adaptive responding with emphasis on the nucleus accumbens. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, **24**(1): 85-105.
- Zaja-Milatovic S., Milatovic D., Schantz A. M., Zhang J., Montine K. S., Samii A., Deutch A. Y., et Montine T. J., (2005). Dendritic degeneration in neostriatal medium spiny neurons in Parkinson disease. *Neurology*, **64**: 545-547.
- Zhang, X.F., Hu, X.T., White, F.J., and Wolf, M.E. (1997). Increased responsiveness of ventral tegmental area dopamine neurons to glutamate after repeated administration of cocaine or amphetamine is transient and selectively involves AMPA receptors. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 281, 699–706.
- Zhang M., Balmadrid C., et Kelley A. E., (2003). Nucleus accumbens opioid, GABAergic, and dopaminergic modulation of palatable food motivation: contrasting effects revealed by a progressive ratio study in the rat. *Behav. Neurosci.*, **117**(2): 202-11.
- Zhang J., Russo G. S., Mewes K., Rye D.B., et Vitek J. L., (2006). Lesions in monkey globus pallidus externus exacerbate parkinsonian symptoms. *Exp. Neurol.*, **199**:446-453.
- Zhu, Z.-T., K.-Z. Shen and S. W. Johnson (2002b). Pharmacological identification of inward current evoked by dopamine in rat subthalamic neurons in vitro. *Neuropharmacology*, **42**(6): 772-81.
- Zorrilla, E.P., Valdez, G.R., and Weiss, F. (2001). Changes in levels of regional CRF-like-immunoreactivity and plasma corticosterone during protracted drug withdrawal in dependent rats. *Psychopharmacology (Berl.)* 158, 374–381.
- Zorilla E. P., et Koob G. F., (2004). The therapeutic potential of CRF1 antagonists for anxiety. *Expert Opin. Investig. Drugs*, **13**: 799-828.

Abstract

The mesolimbic circuit has long been implicated in cocaine addiction since this drug directly increases dopaminergic transmission from ventral tegmental area (VTA) to ventral striatum. The subthalamic nucleus (STN) is well known for its role in motor processes (working as a relay for basal ganglia pathways). In addition, it might be a part of the mesolimbic circuit as it is branched to limbic structures such as ventral pallidum or prefrontal cortex. Moreover, inactivating the STN by lesion or high frequency stimulation (HFS) decreases compulsive behaviors and incentive motivation for cocaine (assessed in conditioned place preference (CPP) paradigm and in the progressive ratio test). In contrast it increases the motivation for natural reward. This opposite effect lead to the hypothesis that STN could be a target to cure cocaine addiction, since the goal to treat cocaine addiction is to decrease the motivation for the drug without diminishing motivation for natural rewards.

However, rats tested in those experiments were deprived when tested for food motivation while they were not when tested for cocaine motivation. Thus, in order to control deprivation condition, we have tested whether or not rats feed *ad libitum* would still show enhanced motivation for food. We have shown that the effect of STN lesion on food motivation is independent of feeding condition.

A second experiment using dopaminergic depletion allowed to show that the effects of STN HFS on motivation for cocaine and food are differentially modulated by the nigrostriatal pathway integrity. Preliminary results revealed that reduced motivation for cocaine after STN HFS is independent of the nigrostriatal pathway integrity. In contrast, increased motivation for food after STN HFS seems to depend of dopaminergic system integrity. Moreover, surprisingly, we show that lesioning the nigrostriatal pathway enhanced incentive motivation for food but had no effect on incentive motivation for cocaine as measured in the CPP paradigm. These results support the idea that motivation for food vs. cocaine recruit different circuits.

To test the hypothesis that STN could be a target to treat cocaine addiction, we also examined whether or not lesioning the STN can have preventative or curative effects on escalation of cocaine intake while rats are exposed in long-access (6h) self-administration sessions. We have shown that STN lesions prevent escalation of cocaine consumption. In addition, we have also shown that STN lesions decrease consumption in animals that have escalated in their cocaine intake, thus validating a curative effect of the STN lesion.

Since cocaine can have anxiogenic effects, we wondered whether these effects could have been potentiated by the STN lesion to reduce the visits to the environment paired with cocaine in the CPP experiments. To address this issue, we have tested the effect of STN lesion on anxiety induced by cocaine, using an elevated plus maze. No effect of STN lesion was found after one cocaine injection (10mg/kg i.p.). However, after four injections of cocaine (mimicking the CPP schedule), STN lesioned rats showed a decrease of the number of entries in the different parts of the maze, while the controls showed an increase of this number. In addition, while exploration of open arms was reduced in time in the control group, it was not in STN rats. Those results suggest that lesioning the STN could not have increased the anxiogenic effect of the drug, but could have increased its psychomotor effect.

In conclusion, my thesis evidences a role for STN in opponent processes serving to decrease psychomotor effect of the cocaine after prolonged administration. This is in accordance with anatomofunctional placement of the STN in basal ganglia circuitry, as STN is the sole nucleus able to counteract output structure disinhibition induced by the increased of dopamine flux during cocaine binge.

Key words: basal ganglia, motivation, cocaine, anxiety, addiction, behavioural inhibition.

Résumé

Le circuit mésolimbique est depuis longtemps connu pour son implication dans la dépendance à la cocaïne du fait que la drogue augmente directement la transmission dopaminergique de l'aire tegmentale ventrale (ATV) vers le striatum ventral. Le noyau subthalamique (NST), bien connu pour son rôle dans les processus moteurs en servant de relai aux voies des ganglions de la base pourrait, de plus, être intégré au circuit mésolimbique du fait de sa connectivité aux structures limbiques telles que le pallidum ventral ou le cortex préfrontal. De plus, l'inactivation de ce noyau, par lésion ou stimulation haute fréquence (SHF), diminue les comportements compulsifs, ainsi que la motivation incitative pour la cocaïne (évaluée grâce au paradigme de préférence de place conditionnée (PPC) et au test de ratio progressif). Au contraire, elle augmente la motivation incitative pour les récompenses naturelles. Cet effet opposé conduit à l'hypothèse selon laquelle le NST pourrait être une cible pour le traitement de la dépendance à la cocaïne puisque le but de ce traitement est de diminuer la motivation pour la drogue sans diminuer la motivation pour les récompenses naturelles.

Cependant, dans les expériences précédentes, les rats étaient restreints en nourriture quand ils étaient testés sur leur motivation pour nourriture alors qu'ils ne l'étaient pas quand ils étaient testés sur leur motivation pour la cocaïne. Donc, pour contrôler cette condition, nous avons testé si des rats NST lésés nourris *ad libitum* continueraient de présenter une augmentation de leur motivation pour la nourriture. Nous avons montré que les effets de la lésion du NST sur la motivation pour la nourriture sont indépendants de la condition de nourrissage des animaux.

Une seconde expérience a été réalisée afin d'observer si les effets de la SHF du NST sur la motivation pour la cocaïne et la nourriture sont modulés en fonction de l'intégrité de la voie nigrostriée. Les résultats préliminaires révèlent que la réduction de la motivation pour la cocaïne après SHF du NST est indépendante de l'intégrité de la voie nigrostriée. En revanche, l'augmentation de la motivation pour la nourriture semble dépendre de son intégrité. De plus, de manière surprenante, nous montrons que la lésion de la voie nigrostriée augmente la motivation incitative pour la nourriture mais n'a pas d'effet sur celle pour la cocaïne. Ces résultats supportent l'idée que différents circuits sont recrutés par la motivation pour la nourriture vs. pour la cocaïne.

Pour tester l'hypothèse selon laquelle le NST pourrait constituer une cible pour le traitement de la dépendance à la cocaïne, nous avons également examiné si la lésion du NST pourrait avoir des effets préventifs et curatifs sur l'escalade de prise de cocaïne, observée lorsque les rats ont un accès long (6h) à des sessions d'auto-administration. Nous avons montré que la lésion du NST prévient l'escalade. De plus, elle diminue la consommation des animaux, une fois l'escalade installée, suggérant ainsi un effet curatif de la lésion du NST.

Comme la cocaïne a des effets anxiogènes, nous nous sommes demandés si ces effets pourraient avoir été potentialisés par la lésion du NST, entraînant une réduction des visites de l'environnement associé à la cocaïne dans les expériences de PPC. Nous avons donc testé l'effet de la lésion du NST sur l'anxiété induite par la cocaïne à l'aide d'un test de labyrinthe en croix surélevé. La lésion n'avait pas d'effet après une injection de cocaïne (10mg/kg). Cependant, après 4 injections de cocaïne (reproduisant le niveau d'injection du PPC), la lésion du NST diminuait le nombre d'entrées dans les différentes parties du labyrinthe, alors que, sans lésion, ces injections produisaient une augmentation de ce nombre. Egalement, alors que l'exploration des bras ouverts était réduite dans le temps pour le groupe contrôle, elle ne l'était pas pour le groupe NST. Ces résultats suggèrent que la lésion du NST n'aurait pas modifié les effets anxiogènes de la cocaïne mais aurait augmenté ses effets psychomoteurs.

En conclusion, ma thèse prouve que le NST joue un rôle dans les processus opposants qui servent à diminuer les effets psychomoteurs de la cocaïne après des administrations prolongées. Ceci est en accord avec la place anatomo-fonctionnelle du NST dans les circuits des ganglions de la base puisque le NST est le seul noyau capable de s'opposer à la désinhibition des structures de sorties induite par l'augmentation de l'influx dopaminergique lors de prises abusives de cocaïne.

Mots clefs : ganglions de la base, motivation, cocaïne, anxiété, dépendance, inhibition comportementale.

Rôle du noyau subthalamique dans les processus motivationnels et la dépendance à la cocaïne

Le circuit mésolimbique est depuis longtemps connu pour son implication dans la dépendance à la cocaïne du fait que la drogue augmente directement la transmission dopaminergique de l'aire tegmentale ventrale (ATV) vers le striatum ventral. Le noyau subthalamique (NST), bien connu pour son rôle dans les processus moteurs en servant de relai aux voies des ganglions de la base pourrait, de plus, être intégré au circuit mésolimbique du fait de sa connectivité aux structures limbiques telles que le pallidum ventral ou le cortex préfrontal. De plus, l'inactivation de ce noyau, par lésion ou stimulation haute fréquence (SHF), diminue les comportements compulsifs, ainsi que la motivation incitative pour la cocaïne (évaluée grâce au paradigme de préférence de place conditionnée (PPC) et au test de ratio progressif). Au contraire, elle augmente la motivation incitative pour les récompenses naturelles. Cet effet opposé conduit à l'hypothèse selon laquelle le NST pourrait être une cible pour le traitement de la dépendance à la cocaïne puisque le but de ce traitement est de diminuer la motivation pour la drogue sans diminuer la motivation pour les récompenses naturelles.

Cependant, dans les expériences précédentes, les rats étaient restreints en nourriture quand ils étaient testés sur leur motivation pour nourriture alors qu'ils ne l'étaient pas quand ils étaient testés sur leur motivation pour la cocaïne. Donc, pour contrôler cette condition, nous avons testé si des rats NST lésés nourris *ad libitum* continueraient de présenter une augmentation de leur motivation pour la nourriture. Nous avons montré que les effets de la lésion du NST sur la motivation pour la nourriture sont indépendants de la condition de nourrissage des animaux.

Une seconde expérience a été réalisée afin d'observer si les effets de la SHF du NST sur la motivation pour la cocaïne et la nourriture sont modulés en fonction de l'intégrité de la voie nigrostriée. Les résultats préliminaires révèlent que la réduction de la motivation pour la cocaïne après SHF du NST est indépendante de l'intégrité de la voie nigrostriée. En revanche, l'augmentation de la motivation pour la nourriture semble dépendre de son intégrité. De plus, de manière surprenante, nous montrons que la lésion de la voie nigrostriée augmente la motivation incitative pour la nourriture mais n'a pas d'effet sur celle pour la cocaïne. Ces résultats supportent l'idée que différents circuits sont recrutés par la motivation pour la nourriture vs. pour la cocaïne.

Pour tester l'hypothèse selon laquelle le NST pourrait constituer une cible pour le traitement de la dépendance à la cocaïne, nous avons également examiné si la lésion du NST pourrait avoir des effets préventifs et curatifs sur l'escalade de prise de cocaïne, observée lorsque les rats ont un accès long (6h) à des sessions d'auto-administration. Nous avons montré que la lésion du NST prévient l'escalade. De plus, elle diminue la consommation des animaux, une fois l'escalade installée, suggérant ainsi un effet curatif de la lésion du NST.

Comme la cocaïne a des effets anxiogènes, nous nous sommes demandés si ces effets pourraient avoir été potentialisés par la lésion du NST, entraînant une réduction des visites de l'environnement associé à la cocaïne dans les expériences de PPC. Nous avons donc testé l'effet de la lésion du NST sur l'anxiété induite par la cocaïne à l'aide d'un test de labyrinthe en croix surélevé. La lésion n'avait pas d'effet après une injection de cocaïne (10mg/kg). Cependant, après 4 injections de cocaïne (reproduisant le niveau d'injection du PPC), la lésion du NST diminuait le nombre d'entrées dans les différentes parties du labyrinthe, alors que, sans lésion, ces injections produisaient une augmentation de ce nombre. Également, alors que l'exploration des bras ouverts était réduite dans le temps pour le groupe contrôle, elle ne l'était pas pour le groupe NST. Ces résultats suggèrent que la lésion du NST n'aurait pas modifié les effets anxiogènes de la cocaïne mais aurait augmenté ses effets psychomoteurs.

En conclusion, ma thèse prouve que le NST joue un rôle dans les processus opposants qui servent à diminuer les effets psychomoteurs de la cocaïne après des administrations prolongées. Ceci est en accord avec la place anatomo-fonctionnelle du NST dans les circuits des ganglions de la base puisque le NST est le seul noyau capable de s'opposer à la désinhibition des structures de sorties induite par l'augmentation de l'influx dopaminergique lors de prises abusives de cocaïne.

Mots clefs : ganglions de la base, motivation, cocaïne, anxiété, dépendance, inhibition comportementale